

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1935-1936 — N° 2

LES RÉACTIONS

DES

ÉLÉMENTS BLANCS DU SANG

AU COURS DE LA CHRYSIOTHÉRAPIE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 23 octobre 1935

PAR

Raymond-Paul-Charles NANCEL-PENARD

Interne des Hôpitaux

Né à BOUTIERS-SAINT-TROJAN (Charente), le 1^{er} août 1906

Examineurs de la Thèse

MM. LEURET, professeur.	Président.
SABRAZÈS, professeur.	Juges.
PIÉCHAUD, agrégé.	
DE GRAILLY, agrégé.	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

1935

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1935-1936 — N° 2

LES RÉACTIONS

DES

ÉLÉMENTS BLANCS DU SANG

AU COURS DE LA CHRYSIOTHÉRAPIE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 23 octobre 1935

PAR

Raymond-Paul-Charles NANCEL-PENARD

Interne des Hôpitaux

Né à BOUTIERS-SAINT-TROJAN (Charente), le 1^{er} août 1906

Examineurs de la Thèse

MM. LEURET, professeur.

Président.

SABRAZÈS, professeur.

PIÉCHAUD, agrégé.

DE GRAILLY, agrégé.

Juges.

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE,
CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	DUPÉRIE.	Médecine expérimentale.....	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale.....	BÉGOUIN.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale et gynécologique....	GUYOT.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales....	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZES.	Physique médicale et pharmaceutique....	C. SIGALAS.
Anatomie.....	VILLEMIN	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	CREYX.
Pharmacie.....	DÉPOUY.	Clinique dentaire.....	N.

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale).
R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	CHARRIER.
id.....	DUFOUR.	id.....	LOUBAT.
Physiologie.....	FABRE.	Ob-tétrique.....	RIVIÈRE.
Médecine générale.....	DAMADE.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	PIÉCHAUD.	Oto-rhino-laryngologie.....	DESPONS.
id.....	DELMAS-MARSALET.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	DE GRAILLY.	Physique médicale.....	WANGERMEZ.
id.....	FONTAN.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Physiologie.....	FABRE.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Pharmacie chimique.....	VITTE.
Accouchements.....	PERY.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Pathologie médicale.....	DELMAS-MARSALET.	Botanique.....	GIRARD.

Ophtalmologie..... MM. CABANNES (en congé).

Ortinopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni probation ni improbation.

A MA FAMILLE

A MES AMIS



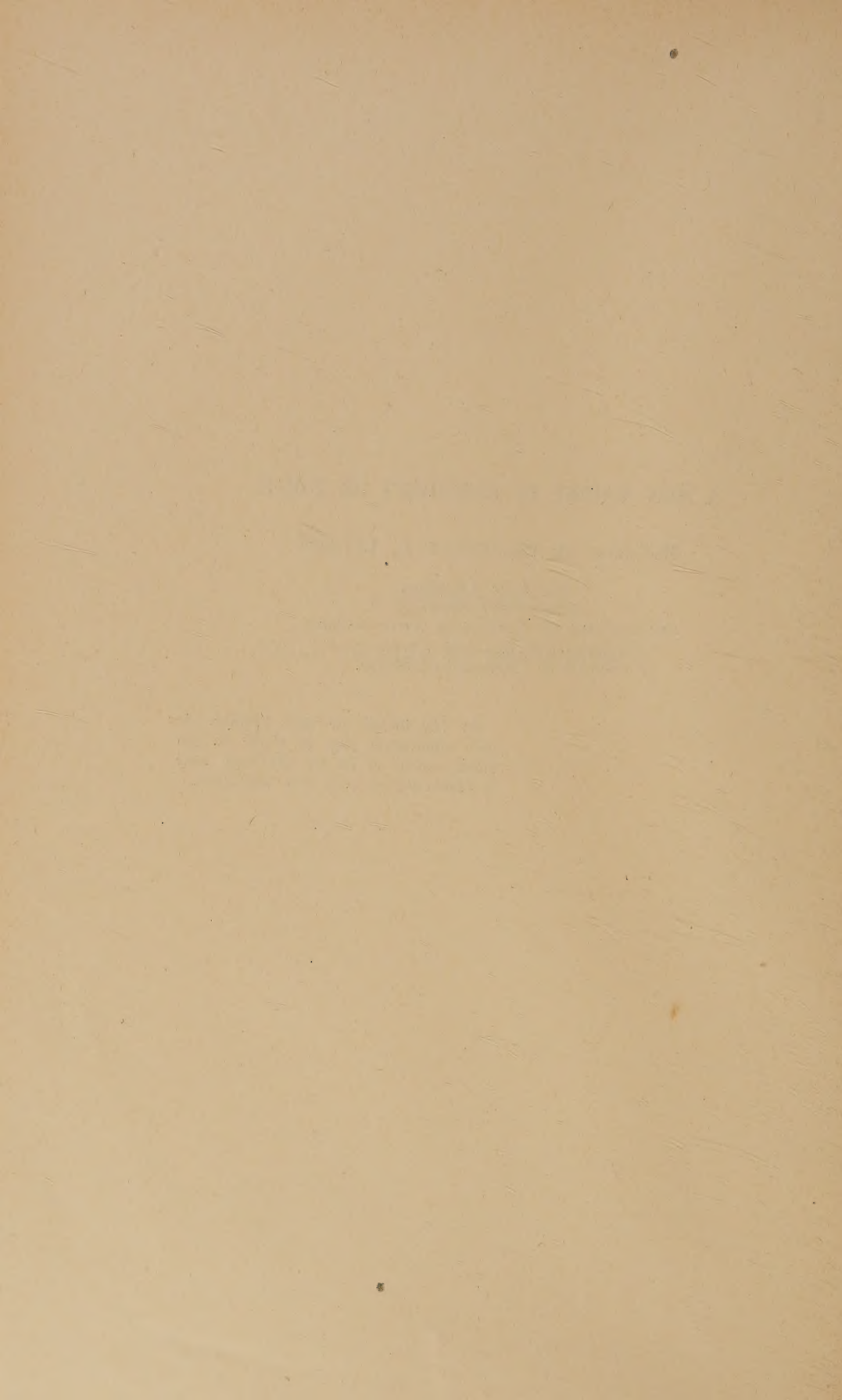
A MES MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. LEURET

*Professeur d'Hygiène,
Médecin des Hôpitaux,
Médecin-chef du Sanatorium Xavier-Amozan,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

En témoignage de mon respect, de
mon admiration pour la clarté de son
enseignement et de ma gratitude pour
la bienveillance qu'il m'a témoignée.



LES RÉACTIONS
DES
ÉLÉMENTS BLANCS DU SANG
AU COURS DE LA CHRYSIOTHÉRAPIE

INTRODUCTION

Le traitement de la tuberculose pulmonaire par les sels d'or, malgré les vives critiques dont il fait l'objet, paraît actuellement sortir de la période empirique.

S'il est démontré que les sels d'or ne peuvent *in vitro* détruire le bacille de Koch, il semble qu'ils aient une action curatrice réelle. Les constatations histologiques de certains auteurs allemands et les travaux de Skalak tendraient à faire admettre que ce produit agirait par voie indirecte en irritant le tissu conjonctif et en particulier le système réticulo-endothélial.

En conformité avec cette hypothèse, on peut se demander, en matière de posologie, si en suivant une technique réglée, on réussirait à créer une réaction conjonctive intense, sans qu'il soit nécessaire d'en venir aux doses massives, génératrices d'accidents.

Les réactions leucocytaires au cours de la chrysiothérapie pouvaient dans une certaine mesure répondre à la question.

Nous avons orienté le plan de notre travail de la manière suivante :

Première partie. — Exposé des travaux sur les réactions leucocytaires et sur les accidents sanguins créés par l'or.

Deuxième partie. — a) Etude expérimentale sur le lapin des réactions leucocytaires aux sels d'or, en faisant varier les doses, leur répétition, leur mode d'injection.

b) Etude des réactions leucocytaires chez le tuberculeux, traité par la Sanocrysine, la posologie utilisée étant celle des injections fréquemment répétées, par voie intramusculaire, à doses minimales; absorption simultanée *per os* d'hyposulfite de soude.

PREMIERE PARTIE

VUE D'ENSEMBLE SUR LES MODIFICATIONS LEUCOCYTAIRES AU COURS DE LA CHRYSIOTHERAPIE

On peut aborder la question d'une manière différente d'après l'angle suivant lequel on l'envisage. Nous avons préféré, plutôt que suivre l'ordre chronologique des faits, présenter les travaux qui intéressent ce sujet suivant leur orientation particulière. Le plan que nous suivrons sera le suivant:

1° Etude des modifications leucocytaires provoquées par l'or, ce chapitre se présentant d'ailleurs comme un problème ayant au moins deux inconnues à résoudre :

a) Ce qui revient à l'action chimiothérapique proprement dite de l'or; ce sont les variations que l'on constate sur un organisme indemne de toute altération pathologique;

b) Ce qui revient au terrain modifié par la maladie, c'est-à-dire les modifications leucocytaires que l'on observe chez les tuberculeux en cours de traitement chrysiothérapique, la tâche de l'hématologiste étant alors de trouver un test qui fasse saisir les améliorations obtenues ou qui soit susceptible de faire prévoir les accidents thérapeutiques.

2° Les complications hématologiques dues à la chrysiothérapie. L'agranulocytose aérique est la plus récemment connue des agranulocytoses toxiques. Il semble que depuis l'observation *princeps* de Jakob et de Douady, en 1930, leurs cas se soient multipliés. Cette complication est venue s'adjoindre aux anémies et purpuras aériques déjà connus, constituant un tout difficile à dissocier.

CHAPITRE PREMIER

ETUDE DES MODIFICATIONS LEUCOCYTAIRES PROVOQUEES PAR L'OR

I. — *Action expérimentale de l'or sur les leucocytes.*

Au point de vue morphologique, M. N. Fiessinger et Mme C.-M. Laure, par la méthode de Cristeller-Kurosu, ont constaté la présence de granulations brunâtres ou jaunes, réfringentes, peu nombreuses, disposées dans le protoplasma des polynucléaires chez les sujets traités par la Crisalbine ou chez des cobayes ayant reçu des injections d'Allochrysine. La quatrième ou la sixième heure après la troisième injection semble le moment optimum pour obtenir ces images. L'or se fixerait donc électivement sur les leucocytes granuleux, il en résulterait, et c'est là l'hypothèse suggérée par ces auteurs, un trouble fonctionnel de ces leucocytes et une altération dégénérative de leur structure; par suite de leur destruction répétée dans la circulation périphérique, il pourrait y avoir un moment donné épuisement de la fonction granulo-poiétique de la moelle osseuse, et ainsi s'expliquerait l'apparition de l'agranulocytose.

Peut-être y aurait-il lieu de dissocier les réactions monocytaïres de celles qui intéressent les leucocytes granuleux : neutrophiles, éosinophiles, mastzellen. Ces dernières, précoces, seraient dues à l'action directe et peut-être destructive de l'or sur ces différents éléments entraînant par contre-coup une hyperfonction temporaire de la moelle osseuse, ce qui expliquerait les variations en plus ou en moins de leurs dif-

férents pourcentages. Les monocytes seraient, au contraire, la traduction de l'irritation des tissus dont ils dérivent.

Les modifications leucocytaires proprement dites n'ont été qu'accessoirement étudiées sur des sujets sains à titre confirmatif des résultats constatés sur des malades en cours de traitement.

Chez l'homme sain, Hugues et Schivastava ont observé, après injection hebdomadaire de 10 et 15 centigrammes de Sanocryisine intraveineuse, des modifications comparables à celles qui surviennent chez les tuberculeux améliorés par le traitement. Nous exposerons dans le chapitre suivant le résultat et les conclusions qu'ils en tirent.

Des expériences sur l'animal ont également été faites par Carusi Renzo. Après avoir examiné systématiquement le sang de cinquante tuberculeux après chaque injection et à la fin de la cure, observé que le taux des leucocytes augmentait de façon transitoire quel que soit le mode d'injection, mais était redevenu normal à l'injection suivante, que les éosinophiles, suivant les cas, augmentaient, baissaient ou ne changeaient pas, mais que, dans les cas où ils augmentaient, ils avaient repris leur valeur primitive aux injections suivantes, que souvent apparaissait un déplacement de la formule vers la forme agranulocytaire, simple tendance d'ailleurs, se produisant soit après une injection, soit après une série d'injections, ceci étant inconstant, transitoire et ne s'accroissant pas avec la poursuite du traitement, l'auteur reprend les expériences sur 9 lapins sains, dont 4 reçoivent dans les veines un composé aurique associé à l'arsenic. Les doses injectées sont proportionnellement plus fortes que chez l'homme. Les mêmes constatations que chez le malade ont été faites, la poursuite des hautes doses n'a pas réussi à provoquer soit une éosinophilie, soit une agranulocytose; elle n'a réussi qu'à faire tomber légèrement le taux des hématies. Les cellules endothéliales ont également été retrouvées; pour Renzo, ces cellules sont d'origine centrale et leurs présences seraient un test de la stimulation du système réticulo-

endothélial par le médicament. On pourrait ainsi admettre que l'or n'agissant pas directement sur le B. K. créerait des modifications leucocytaires et tissulaires particulières constatées aussi bien chez l'individu sain que chez le sujet tuberculeux capables d'arrêter l'évolution et de stabiliser les lésions tuberculeuses.

Ceci ne semble pas cadrer toutefois avec la leucocyto-réaction de Goin et de Bienvenue; ces auteurs auraient remarqué que dans les deux heures qui suivraient l'injection d'un composé aurique, il y avait hyperleucocytose chez les tuberculeux alors qu'il se produisait une leucopénie chez les sujets sains.

II. — *Modifications des éléments blancs du sang au cours de la tuberculose pulmonaire soignée par l'or.*

De l'ensemble des travaux que nous avons parcourus se dégage à première lecture une impression d'incohérence et de contradiction. Peut-être pourrait-on incriminer plusieurs facteurs, susceptibles de modifier les résultats, de sorte que des constatations différentes, chacune étant vraie en elle-même, puissent non pas s'infirmer, mais au contraire constituer un tout homogène.

C'est ainsi que le mode d'introduction du produit, sa quantité, la répétition des injections, le produit lui-même, d'une part, et, d'autre part, le moment où l'on pratique les différents examens hématologiques pourraient, ou bien une ou plusieurs réactions-type étant admises, en grossir une des particularités au détriment des autres, ou bien, si l'on s'en rapporte au temps, ne préciser que l'une d'entre elles, celles qui la précèdent ou qui la suivent pouvant ainsi passer inaperçues.

D'autre part, pour que les interprétations acquièrent de la valeur, il semble nécessaire de préciser l'aspect hématologique particulier à chaque malade avant tout traitement, la

tuberculose présentant des variations leucocytaires quantitatives et qualitatives en relation avec l'âge, l'évolutivité, l'étendue des lésions.

En étudiant la question dans sa totalité et non un seul de ses points, comme certains l'ont fait, on risque moins de méconnaître certains résultats, qui, loin de nuire au point particulier qui nous occupe, permettent, dans certains cas, d'en tirer des déductions nouvelles.

Nous allons étudier successivement les travaux de synthèse et les travaux relatifs à quelques particularités hématologiques :

1° Travaux de synthèse.

L. Sayé utilise la voie intraveineuse, le produit injecté est la Sanocrysine danoise; la conduite du traitement se fait ainsi : première injection de 0 g. 10, parfois de 0 g. 05 dans les cas particulièrement précaires, augmentation progressive des doses de 5, 10, 15 centigrammes, suivant la tolérance du sujet pour atteindre les doses de 0 g. 50 tous les 4, 5 et 6 jours; de 0 g. 50 à 1 gramme tous les 7, 8 ou 9 jours; de 1 gramme à 1 g. 50 tous les 10, 12, 14, 18 jours. Le choix de la dose à utiliser est subordonné à deux postulats : 1° frapper fort et vite; 2° éviter les réactions.

On s'en tiendra, par conséquent, à la limite de la tolérance d'un chacun, c'est dire que les doses utilisées sont fortes.

On constate les modifications leucocytaires suivantes :

Au point de vue quantitatif, ou bien il y a augmentation du nombre des leucocytes, ou bien il y a leucopénie, presque toujours précoce; elle peut être tardive, précédée par une leucocytose transitoire.

Qualitativement, le taux des neutrophiles ne présente aucune modification typique; le taux des éosinophiles peut baisser ou bien reste remarquablement stable, dépassant à peine le pourcentage normal; l'éosinophilie n'est ni constante ni marquée au cours des complications cutanées. La monocytose est la règle, elle apparaît de la quatrième à la

cinquième injection, elle est plus ou moins marquée; 6 fois elle oscillait entre 11 et 24 p. 100.

Si l'on examine les résultats en fonction du temps, on peut envisager, conformément au travail de Pittulaga et Berdigue :

a) Une action d'attaque immédiate parfois excitatrice de la leucopoïèse, et, dans ce cas, peu marquée, parfois inhibitrice.

b) Une phase de stabilisation précritique de durée variable durant laquelle les aspects hématologiques paraissent fixés avec une tendance à la diminution dans les cas où les réactions primitives ont été excitatrices et, au contraire, une tendance à l'augmentation dans les cas inverses;

c) Une phase critique coïncidant toujours à la période comprise entre la quatrième et la septième injection, la réaction optimum coïncidant avec la cinquième piqûre.

On constate, en général, ce n'est pas constant toutefois, une monocytose évidente parfois importante, une légère éosinophilie — c'est moins fréquent — une légère déviation à gauche de l'image d'Arneth dans certains cas.

Pour conclure, la réaction la plus intéressante est la monocytose; on doit l'interpréter comme la manifestation sanguine de l'action excitatrice de l'or et de tous les métaux en général sur les cellules hémohistoblastes du système réticulo-endothélial.

Au point de vue pronostic, les cas favorables se traduiraient par de l'éosinophilie, de la lymphocytose, une baisse de la leucocytose et du taux des neutrophiles, une déviation importante vers la droite de l'image d'Arneth. Dans les cas défavorables, on constaterait une augmentation ou la persistance de la leucocytose primitive de la neutrophilie, une déviation à gauche de l'image d'Arneth, une chute du taux des éosinophiles.

On devrait utiliser les modifications leucocytaires comme guide dans la conduite du traitement aurothérapique. De nouvelles recherches mériteraient d'être effectuées dans ce sens.

Hugues et Schirastava ont suivi simultanément trois tuberculeux évolutifs traités par la Sanocrysine à doses progressivement croissantes de 5 à 50 centigrammes en injections intraveineuses hebdomadaires, et deux adultes manifestement non tuberculeux, les doses utilisées dans ce cas étant de 10 à 15 centigrammes. Les examens leucocytaires étaient faits tous les matins à jeun à la même heure, et le jour de l'injection deux numérations étaient faites, l'une avant, l'autre deux heures après la piqûre, ce moment étant la période optimum pour déceler les réactions immédiates.

Les modifications ainsi rencontrées seraient de deux ordres :

Les premières, réactionnelles, particulièrement intenses deux heures après l'injection, se traduiraient en général par une chute du nombre des leucocytes avec une neutrophilie relative.

Les autres, constatées grâce aux numérations quodidiennes, seraient quantitativement variables. Il y eut fréquemment, sitôt les injections, une diminution du nombre total des leucocytes persistant de 2 à 4 jours. Une poussée de leucocytes soudaine fut également observée, en particulier chez un malade qui avait des sudations nocturnes importantes; elle était probablement due à la concentration du sang ainsi réalisée. La formule leucocytaire montra une augmentation des monocytes après chaque injection constatée à partir du lendemain, et durant de 1 à 3 jours. Chez les trois tuberculeux, le taux des éosinophiles augmenta, il y eut lymphocytose chez les individus non tuberculeux, celle-ci se manifestant 2 jours après chaque injection et persistant au moins 4 ou 5 jours. Chez les tuberculeux, cette lymphocytose fut également rencontrée lorsque le traitement s'avéra efficace; plus grande était l'amélioration plus la lymphocytose était intense et prolongée, inversement le taux des lymphocytes baissait lorsque l'injection était nuisible.

Les améliorations au cours de la tuberculose pulmonaire traitée par la Sanocrysine s'accompagnent de modifications

leucocytaires ressemblant à celles qui surviennent au cours de l'amélioration spontanée de la tuberculose, et des modifications identiques sont réalisées chez l'individu non tuberculeux avec des doses minimales du même produit. Quand le traitement est nocif, les modifications sont comparables à celles que l'on rencontre quand la maladie progresse.

Les auteurs estiment que de tels résultats suggèrent l'hypothèse que le mode d'action principal de l'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire serait d'exciter la tendance curative déjà pré-existante dans l'organisme, hypothèse parfaitement conforme aux données cliniques, ce traitement s'avérant efficace chez les malades dont les réactions naturelles de défense ont partiellement enrayé les progrès de l'affection, alors qu'il est nuisible chez ceux dont les tissus sont incapables de réagir à l'excitation due à ces produits.

Dans une publication récente, Baumgartner analyse les modifications de la formule leucocytaire observée par lui au cours de la tuberculose chronique traitée par un nouveau vaccin spécifique, une préparation spéciale à base de silice et d'or en suspension huileuse. Les formules leucocytaires étant établies quotidiennement chez 10 malades traités par le Solganal en injections intramusculaires hebdomadaires, il constata :

Des réactions immédiates caractérisées par une baisse temporaire du taux des neutrophiles, une diminution des formes multinucléées au profit des formes à un seul noyau — ce qui expliquerait la déviation vers la gauche de l'image d'Arneth et la chute de l'indice nucléaire parfois observées au début du traitement — une augmentation du nombre des éosinophiles parfois peu marquée, paraissant surtout à la suite des premières injections; une monocytose précoce lorsqu'elle existe, mais inconstante; une lymphocytose atteignant son maximum le troisième jour après l'injection.

Des réactions tardives caractérisées surtout par de la monocytose, celle-ci n'étant pas assez importante pour que l'on puisse en tirer des conclusions pronostiques. Elle prouve

néanmoins la similitude des réactions provoquées par le Solganal d'une part, la Sanocrysine d'autre part, si l'on s'en rapporte, quant à ce produit, aux travaux de Schroder et de Nicol. On constate, en outre, une baisse du nombre absolu des neutrophiles, une augmentation parallèle du taux des lymphocytes, une tendance à l'éosinophilie. Ces modifications pourront persister quelque temps après l'interruption du traitement. On pourrait en conclure que l'action excitatrice de l'or sur les leucocytes se manifeste pendant un temps assez long. Les améliorations cliniques évoluant parallèlement, on pourrait admettre que ces modifications leucocytaires traduisent une augmentation des forces de résistance de l'organisme.

L'action de l'or sur le sang a été à nouveau reprise dans la thèse de Mlle Fié, faite l'an dernier dans le Service du Professeur Léon Bernard, en collaboration avec Jean Bernard. Ce dernier en présente les conclusions dans une publication isolée : c'est elle que nous avons plus particulièrement lue. L'étude porte sur environ 150 malades, la plupart traités par la Crisalbine intraveineuse, certains par l'Allochrysine et la Myoral; les doses utilisées ne sont pas signalées, mais nous savons que le Professeur Léon Bernard est partisan de la méthode des doses progressives modérées (la dose moyenne hebdomadaire était de 25 à 30 centigrammes).

Les examens leucocytaires ont été pratiqués le plus loin possible de la piqûre précédente, c'est-à-dire immédiatement avant l'injection suivante; des examens ont été faits avant le début de tout traitement pour avoir un élément de comparaison; enfin, chez 10 malades, des examens ont été pratiqués, 24 et 48 heures après l'injection aurique, afin d'en suivre et apprécier les réactions immédiates.

Ces dernières sont constantes, invariables, qu'il s'agisse d'une injection du début de la période thérapeutique ou faites plus tardivement, comparables aux réactions consécutives à l'injection de toute substance chimiothérapique de Novarsénobenzol en particulier. Elles sont caractérisées par

une hyperleucocytose précoce en flèche, déjà manifeste, 2 à 3 heures après l'injection, atteignant son acmé vers la sixième heure, s'élevant encore dans certains cas jusqu'à la douzième ou quinzième heure. Le retour au taux primitif peut se faire très rapidement, parfois la régression plus lente s'étend sur plusieurs jours. Cette leucocytose ne semble pas en relation avec la dose de sel d'or injectée; elle semble en rapport plus étroit avec l'état de la leucocytose avant l'injection, plus celle-ci est faible, plus la leucocytose réactionnelle est importante. A cette leucocytose correspond une neutrophilie relative, celle-ci ne dépassant pas 80 p. 100 et régressant vite.

Comme réaction tardive, il put ne pas y en avoir; chez 26 des 64 malades dont le sang fut étudié régulièrement dès le début de la chrysiothérapie, le nombre des leucocytes restait immuable, le pourcentage des éléments n'était pas modifié, 17 de ces malades avaient une leucocytose modérée avant le traitement, 9 avaient une formule leucocytaire normale.

Lorsqu'il y eut modifications, celles-ci se traduisirent par de la leucocytose ne dépassant pas 20.000 éléments, éphémère, irrégulière, stable, progressive, suivant les cas.

Au point de vue qualitatif, l'augmentation du taux des neutrophiles fut rare (12 p. 100 d'écart), modérée. Il y eut parfois une légère myélocytose, la formule d'Arneth présenta des modifications telles qu'on ne put les interpréter.

Les éosinophiles augmentent parfois. 18 fois sur 100 malades leur taux dépassa 5 p. 100; ces éosinophilies restèrent modérées, variant entre 5 et 12 p. 100. On peut les classer en deux groupes, suivant qu'elles accompagnèrent ou non des accidents cutanéomuqueux.

Au cours des accidents cutanéomuqueux, l'éosinophilie fut constamment retrouvée (8 des 18 cas). Son évolution fut parallèle à celle des éruptions, apparaissant et disparaissant avec elle, si bien que pour établir le moment de la cessation ou de la reprise du traitement elle n'a pas eu plus de valeur que celle de l'évolution clinique proprement dite des accidents.

L'éosinophilie isolée, considérée par certains comme une manifestation d'intolérance, ne semble pas avoir donné d'indication particulière.

Chez 4 malades, l'hyperleucocytose tardive s'accompagna d'une augmentation du nombre des éléments non granuleux monocytes et moyens mono plutôt que lymphocytes, le nombre des neutrophiles restant normal en valeur absolue.

A ne leur demander que des indications qui fassent prévoir les accidents de la cure, la numération et la formule leucocytaire ne semblent pas en fournir de particulières; il n'y a pas de modification hématologique annonciatrice soit des complications viscérales ou cutanées, soit des désordres sanguins que nous étudierons plus loin.

2° Etude portant sur quelques points particuliers de notre sujet.

On a surtout insisté sur la manière d'interpréter les variations de la leucocytose, du pourcentage des neutrophiles et des éosinophiles en cours de traitement. Rhumatisants et tuberculeux ont également été étudiés, et si les conclusions diffèrent, du moins peut-on constater que les modifications observées sont du même ordre, ce qui tendrait à faire admettre qu'elles sont subordonnées au médicament et non à l'état pathologique traité.

C'est ainsi que Dumarest, Mollard et Pavie pensent que chez les tuberculeux pulmonaires soignés par la Crisalbine, l'abaissement de l'hyperleucocytose relevée au début chez certains sujets avec retour à la normale du taux des neutrophiles indiquerait que la cure a des chances d'aboutir, qu'inversement la persistance de l'hyperleucocytose et de la neutrophilie devraient faire craindre que ces malades ne bénéficient pas du traitement. De son côté, Forestier, chez les rhumatisants que la chrysiothérapie améliore, a signalé une diminution du nombre des leucocytes.

D'autre part, si en cours de traitement le nombre des

leucocytes monte progressivement (de 12.000 à 20.000), avec polynucléose à 85 p. 100, toute possibilité d'évolutivité étant écartée, il faudrait conclure à la saturation et interrompre le traitement. Une ascension de l'éosinophilie à un taux égal ou supérieur à 5 p. 100 doit mettre en garde contre l'imminence d'accidents d'intolérance.

Pareille interprétation de l'éosinophilie aurique n'est pas admise par tous. Si Lacapère en arrive à recommander la plus extrême prudence dans la conduite du traitement chez tout individu dont le taux des éosinophiles est supérieur à la normale, Coste et Bourderon, après contrôles hématologiques de rhumatisants traités par le Solganal B, estiment que :

1° La numération et le pourcentage leucocytaire avant traitement ne donnent aucune idée du risque d'accident encouru par le malade;

2° On ne peut pas en général prévoir des accidents en surveillant la courbe de l'éosinophilie;

3° Une fois les accidents apparus, surtout s'ils sont cutanés, l'éosinophilie devient plus fréquente, mais ces constatations n'ont plus d'intérêt pratique puisque les manifestations cliniques l'ont devancée;

4° Des malades qui n'ont jamais eu d'accidents ont eu des éosinophilies aussi importantes que ceux qui en ont présenté;

5° Les variations quantitatives et qualitatives de la leucocytose sont tellement capricieuses qu'il est impossible de trouver dans de telles modifications un renseignement utile pour le traitement.

W. Jullien (de Pau), de son côté, signale l'existence d'éosinophilies isolées modérées comprises entre 5 et 12 p. 100 qui ont régressé lorsqu'on adjoignit au traitement par l'or l'hyposulfite de magnésium ou des extraits hépatiques; il n'en tire aucune conclusion pour la conduite du traitement.

Les modifications de l'indice nucléaire chez les tubercu-

leux soignés par l'or ont été suivies par Stéphani; ce dernier estime qu'elles reflètent, là comme ailleurs, la tendance à l'aggravation ou à l'amélioration de la maladie, mais que dans cette seconde éventualité l'ascension de l'indice nucléaire n'est ni sensiblement plus rapide ni plus marquée qu'au cours de la cure sanatoriale seule; la chrysiothérapie étant toujours associée à celle-ci, on ne peut lui attribuer des résultats qui, sans elle, eussent probablement été les mêmes. Ces conclusions sont en désaccord avec celles de L. Sayé et de Baumgartner, déjà citées.

Le signe de Velez (1) serait favorablement influencé d'après Lanza au cours de l'aurothérapie. Pastine, faisant l'étude de cet indice sur 100 cas de tuberculoses pulmonaires, ainsi que de ses modifications par les différents modes de traitement, constate que l'or, quel que soit son mode d'injection, intraveineux ou intramusculaire, tend à le ramener à la normale dans les cas où une amélioration clinique se sera manifestée; il ne serait influencé par aucun des agents médicamenteux suivants : balsamiques, calcifiants, injections intraveineuses répétées de sels de calcium, repos, régimes de sur-alimentation.

On peut déduire de ces différents travaux, en ne s'en tenant qu'aux faits et en écartant les différentes interprétations qui en ont été données, que, parmi les modifications leucocytaires observées au cours de la chrysiothérapie, il en est de constantes. Celles-ci semblent en relation directe avec l'injection du produit, elles apparaissent immédiatement aussi bien chez le malade que chez l'individu sain et l'animal; elles peuvent n'être que temporaires, leur durée, sinon leur intensité, pouvant très bien être proportion-

(1) Le signe de Velez, ou inversion nucléaire, consiste à établir la différence entre les pourcentages des éléments à deux et à trois noyaux de l'image d'Arneth. Positive, elle traduit la prédominance des neutrophiles à deux noyaux. Chez les tuberculeux, les formes à deux noyaux l'emporteraient sur celles à trois, il y a inversion nucléaire, contrairement à ce que l'on observe à l'état normal et dans un grand nombre d'autres maladies.

nées à l'importance des doses injectées. Parmi celles-ci, la monocytose est la plus typique, mais elle n'est pas immédiate; il semble qu'elle soit précédée par un stade de réaction granuleuse précoce intéressant les neutrophiles et les éosinophiles — éphémères — en particulier pour les neutrophiles. L'éosinophilie persisterait plus longtemps, c'est peut-être pour cette raison qu'elle a été si souvent décrite.

Là où les opinions diffèrent surtout, c'est au sujet de l'interprétation des variations leucocytaires si fréquemment rencontrées chez les tuberculeux en cours de traitement. Celles-ci ne seraient-elles pas l'expression des transformations de la maladie elle-même ? On serait tenté d'expliquer ainsi les variations de la leucocytose et de la neutrophilie. En faisant des examens répétés chez tout tuberculeux en simple cure sanatoriale, des modifications aussi importantes ne sont pas rares sans que localement rien ne puisse les faire prévoir.

Quant à la lymphocytose parfois décrite, il se pourrait que ce fût une lymphocytose de contraste. Sitôt l'injection, le taux des lymphocytes a tendance à baisser, puisque les pourcentages des autres éléments augmentent. Une fois la réaction terminée, c'est au profit des lymphocytes, dont le nombre paraît s'élever. Peut-être cette lymphocytose est-elle réelle dans certains cas, surtout lorsqu'elle est tardive. Les améliorations de la maladie pourraient alors les expliquer.

On peut, pour l'éosinophilie, faire intervenir au moins trois facteurs :

1° Une éosinophilie médicamenteuse précoce, subordonnée aux injections qui la produisent; elle peut être temporaire, cyclique, mais elle peut, dans certains cas, persister jusqu'à l'injection suivante si les doses sont importantes ou si les injections sont suffisamment rapprochées. On conçoit très bien qu'il puisse y avoir ainsi des éosinophilies constantes sans que pour cela on puisse en conclure à des phénomènes d'intolérance.

2° Une éosinophilie en rapport avec l'évolution de la maladie. L'éosinophilie est fréquente dans la tuberculose au moment de la stabilisation des lésions. Elle peut être assez importante, surtout si le malade est ou devient fibreux.

3° Une éosinophilie, symptôme des complications cutanées de l'aurothérapie, et nous savons combien est banale cette réaction au cours des dermatoses. Dans un cas comme dans l'autre son évolution est parallèle à celle des lésions cliniques, aussi n'en tire-t-on aucun profit pour le diagnostic.

Les variations de l'indice nucléaire et du signe de Velez, à part celles que l'on constate au début du traitement et que nous essaierons d'expliquer ailleurs, sont subordonnées à celles de la maladie; leur intérêt réside du fait qu'elles témoignent de l'efficacité de cette méthode thérapeutique.

CHAPITRE II

LES ACCIDENTS HEMATOLOGIQUES AU COURS DE LA CHRYSIOTHERAPIE

L'or, comme toute substance toxique, peut déterminer des troubles par atteinte des différents éléments constitutifs du sang : hématies, globules blancs, hémato blasts ou bien par celle des endothéliums capillaires. Suivant que l'un quelconque de ces quatre éléments sera atteint, on aura une anémie, une neutropénie, les neutrophiles étant surtout lésés parce que ce sont les éléments granuleux les plus délicats, une hypoplaquettose ou des hémorragies capillaires. Si ces différents symptômes étaient tous réalisés à l'état pur, il serait aisé d'en schématiser l'aspect clinique, les particularités évolutives et les caractères hématologiques. En réalité, ils sont souvent intriqués, toute combinaison étant possible, si bien que pour étudier l'un d'entre eux il faut connaître les autres. Nous nous permettrons d'être bref sur l'anémie et les purpuras auriques, nous réservant le soin de décrire plus longuement les syndromes agranulocytaires qui nous intéressent plus spécialement.

I. — *L'anémie aurique.*

L'anémie aurique a été observée; elle peut exister seule ou s'associer à d'autres accidents.

Isolée, elle est très rare; il semble qu'elle le fut moins à l'époque où l'on faisait des doses d'or massives, c'est ainsi que Gomez, Hansen, Pittulaga, Soyaga, Sayé, ont parlé d'anémie toxique grave avec chute considérable du taux de l'hémoglobine et présence d'hématies à granulations basophiles. Ces accidents ont à peu près disparu — pas complètement

cependant — puisqu'une anémie pernicieuse du type aplastique (1.300.000 hématies) s'étant terminée par la mort au bout de 15 jours a été publiée récemment par Courtois. Il semble toutefois qu'en utilisant des doses modérées on puisse éviter ces accidents, la quantité du produit injecté ayant manifestement une influence sur son apparition. Expérimentalement, nous avons réussi à créer chez le lapin des anémies graves avec des doses importantes de Sanocrysine, alors que des injections faibles même quotidiennes étaient parfaitement tolérées. Les numérations pratiquées systématiquement par Jean Bernard sur 150 malades dans le Service de M. le Professeur Léon Bernard acquièrent en quelque sorte une valeur de contre-expérience, puisque chez aucun de ces malades, les doses d'injection ne dépassant pas 0 g. 30, on n'a rencontré d'anomalie ni au point de vue nombre, ni au point de vue forme, volume ou structure des hématies.

L'anémie combinée aux autres troubles hématologiques est moins exceptionnelle. C'est ainsi qu'elle peut coexister avec des altérations leucocytaires : l'observation de MM. Jacquelin et Allaic entrent dans le cadre de l'anémo-aleucémie hémorragique type Erlich-Franck. Il est important toutefois de noter que les agranulocytoses aériques pures sont plus fréquentes que les formes associées à une anémie (4 cas sur 20). L'anémie enfin peut être secondaire aux hémorragies graves provoquées par les sels d'or. Son étude se confond alors avec celle des syndromes purpuriques.

II. — *Les purpuras aériques.*

Les syndromes purpuriques provoqués par les sels d'or furent connus avant même que les travaux de l'Ecole danoise aient donné à ce traitement la place qu'il occupe aujourd'hui, puisque, dès 1914, Kate Franckenthal, en publie un cas, après Krysolgan.

Nous n'avons nullement l'intention de recommencer l'étude

de ces troubles déjà étudiés bien des fois, et en particulier par MM. P. Weill et Boussert. Dans la thèse de De Masson (Bordeaux, 1934), on trouvera groupé 56 observations de purpuras auriques dont la lecture ne saurait être que profitable.

On peut, à côté des états hémorragiques manifestes, signaler l'existence de modifications latentes de la coagulation; elles ne sont pas, sinon fréquentes, du moins exceptionnelles. Jean Bernard a vu apparaître un retard à la coagulation 6 fois sur 64 malades suivis dès le début de leur traitement; chez 4 d'entre eux, ce trouble était léger (temps de coagulation de 15 à 25 minutes) et disparut dès la cessation du traitement; dans les 2 autres cas, le retard à la coagulation fut beaucoup plus important puisqu'elle se faisait en 33 minutes chez l'un, 38 minutes chez l'autre et ne disparut que 3 mois après la cessation du traitement. Chez ces 6 malades, le temps de saignement était normal, le signe du lacet négatif dans les 2 derniers cas (ceux qui avaient le temps de coagulation plus long), alors que 3 des 4 autres malades présentaient un signe du lacet positif. D'ailleurs, le signe du lacet est fréquemment positif au cours des érythèmes auriques (Braillon, Hinault et Mollard); il serait prudent dans ce cas d'interrompre le traitement.

Quant aux états hémorragiques auriques manifestes, il est classique, avec P. Weil et Boussert, de les classer en quatre groupes :

- Les hémorragies isolées;
- Les éruptions purpuriques simples sans hémorragie ou avec hémorragies discrètes;
- Le grand purpura aigu hémorragique;
- Les formes associées soit à un ictère avec gros foie, soit avec une anémie évoluant pour son propre compte, soit à une aleucie avec neutropénie.

En dehors de ces formes associées, l'examen hématologique au cours de ces états hémorragiques ne décèle rien de bien

spécial, exception faite de la forte diminution des plaquettes sanguines, qui est constante.

A lire les observations de la thèse de De Masson, dans lesquelles les examens hématologiques ont été faits, l'anémie semble constante, parfois intense (1.600.000 globules rouges dans un cas). Si les données recueillies ne permettent pas de déterminer si l'anémie est plastique ou aplastique, si elle effectue ou non le type pernicieux, elles semblent prouver que celle-ci est fonction de l'importance des hémorragies qui la provoquent. Comme dans toute anémie aiguë par hémorragie, le taux d'hémoglobine, bien qu'abaissé, donne une valeur globulaire supérieure à l'unité (40 p. 100 d'hémoglobine pour 1.600.000 globules rouges par exemple). Le taux des leucocytes présente une baisse proportionnelle à l'anémie rouge (3.200 globules blancs pour 1.600.000 hématies).

Quant aux éléments blancs, exception faite de la leucopénie parallèle à la diminution des hématies, on ne peut formuler de règle précise. Il semble que, tant au point de vue quantitatif que qualitatif, leurs anomalies dépendent moins du syndrome hémorragique que du potentiel évolutif de l'affection qui a nécessité le traitement à l'or. Le malade de M. Manas n'était pas anémique et avait 21.250 globules blancs; il avait eu, d'autre part, une hémoptysie l'avant-veille de l'apparition de son syndrome purpurique. Etant donné le pourcentage des neutrophiles (72,5 p. 100), l'aspect de l'image d'Arneth déviée à gauche; la leucocytose observée devait dépendre d'une poussée évolutive, elle-même indépendante des hémorragies causées par le traitement.

III. — *Les syndromes agranulocytaires.*

Sous cette dénomination, nous allons grouper des états qui présentent comme point commun un syndrome hémato-logique caractérisé par de la neutropénie avec granulopénie, les syndromes de W. Schultz n'étant que rarement reproduits à l'état pur.

A côté des formes simples, nous aurons des formes plus complexes par adjonction aux phénomènes de leucogranulopénie, des signes de déficience des autres fonctions de la moelle osseuse. Si on adopte avec M. le Professeur Sabrazès la classification de ces états en myélose proposées par G. de Gugliéno, l'agranulocytose de M. W. Schultz serait une myélose aplastique partielle, alors qu'on peut rencontrer des syndromes agranulocytaires pouvant affecter l'aspect des myéloses mixtes (érythro-leucopénique ou leucoplaquettopénique, suivant les cas) ou enfin celui des myéloses globales aplastiques, celles-ci n'étant autre chose que l'aleucie hémorragique de Franck.

Mais à côté existent aussi des myéloses plastiques (Cohen) au cours desquelles le contraste sera saisissant entre l'extrême leucopénie périphérique constatée pendant la vie et l'hyperplasie médullaire vérifiée ultérieurement. Dans un autre ordre d'idées, dans l'agranulocytose typique, il est fréquent de trouver dans le sang circulant des éléments embryonnaires alors que la moelle n'est pas en état d'hyperplasie systématisée. Si bien que, d'une part, il est parfois difficile de poser un diagnostic ferme entre agranulocytose et leucémie aiguë, de même qu'il est malaisé de séparer ces deux états d'une manière complète, ce qui pourrait expliquer en partie du moins la possibilité de transformation d'agranulocytose en leucémie aiguë.

Ces considérations étant données, on admettra aisément que le tableau clinique de ces syndromes agranulocytaires puisse présenter des variantes telles qu'une classification soit nécessaire pour les décrire.

Particularité clinique et classification.

A. — LES SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES PURS.

FORME TYPIQUE. — Dans un certain nombre d'observations, le tableau clinique réalisé est exactement identique à celui de l'agranulocytose primitive. Le début en est brutal, les

signes toxi-infectieux intenses, d'emblée la fièvre élevée, éclatant le jour même de la piqûre déclenchante (Ameuille et Braillon). Chez les malades régulièrement suivis du point de vue hématologique, la brusque chute du nombre des neutrophiles a pu précéder les troubles cliniques et donner l'éveil (1 cas d'Achard et Coste), mais c'est là une éventualité rare, et, le plus souvent (Ameuille et Braillon), on ne décèle aucune modification sanguine prémonitoire.

A la période d'état, les phénomènes toxi-infectieux dominent toujours la scène, l'asthénie est profonde, le teint terreux mais non pâle, la température élevée.

Au point de vue viscéral, les lésions pharyngées, deuxième symptôme majeur de l'affection-type, sont la règle : parfois l'angine est rouge (Achard et Coste, Braillon, Bouché) ou pultacée (Jacob et Douady), mais l'intensité du processus ulcéro-nécrotique de l'arrière-gorge peut également être remarquable (Margerat, Rimbaud et Betouillères), les ulcérations peuvent d'ailleurs épargner le pharynx et se développer au contraire sur les gencives, les joues, creusant en profondeur, entraînant des nécroses osseuses importantes (Flandin).

L'ictère, signe inconstant mais considéré comme important par Schlutz, est parfois observé : caractérisé parfois par la simple présence de pigments et sels biliaires dans les urines (Margerat et Rimbaud), ou bien par un léger subictère des conjonctives (Flandin), il fonce parfois au point d'être un des éléments saillants du tableau clinique (Braillon); ces formes avec ictère mettent en lumière la curieuse affinité médullaire et hépatique associée de certains toxiques (Fiessinger).

Un élément particulier à l'agranulocytose aorique est la fréquence des lésions cutanées alors que ces dernières sont rares dans l'agranulocytose primitive. Tantôt elle précède l'apparition des accidents, affectant alors l'aspect des arides érythémopultacées banales, tantôt elle les accompagne dans leur évolution et l'on rencontre sur les téguments de

larges bulles, des vésicules qui tendent à se nécroser (Flandin, Ameuille, Braillon).

L'étude hématologique donne la clef du diagnostic. On trouve une leucopénie considérable pouvant descendre à 600 globules blancs au millimètre cube, une neutropénie extrême ou l'absence totale de neutrophiles (de 0 à 2 p. 100), ces deux particularités n'évoluant pas toujours parallèlement: en d'autres termes, ce n'est pas toujours dans les leucopénies les plus basses que le taux le plus faible des neutrophiles sera rencontré. Caractères négatifs importants, il n'y a pas de réaction médullaire plastique, pas d'anémie, pas de troubles de la coagulation; la thrombocytose est normale, le signe du lacet est négatif.

La mort rapide est la terminaison dans la moitié des cas (4 morts sur 8 observations) de cette affection qui évolue à la manière d'une septicémie suraiguë. Le plus souvent, elle dure 6 à 8 jours. Une fois, l'agranulocytose avait disparu au moment de la mort (Margerat).

VARIANTES CLINIQUES. — Quatre cas sur huit ont guéri, par conséquent les formes curables sont-elles moins rares au cours de ces syndromes agranulocytaires toxiques que dans l'agranulocytose primitive.

Tantôt le tableau clinique rappelle celui des formes les plus graves, et cependant l'évolution se fait vers la guérison. Une fois le traitement chrysiothérapie a pu être repris sans incident (Braillon). Une autre fois, une rechute survint, rechute qui fut elle-même curable (Braillon).

Tantôt il s'agit de formes frustres. MM. Chabaud, Lenglet, Grinsbourg, en ont rapporté un exemple. MM. Ameuille et Braillon, qui les ont décrites, ont insisté sur leur importance: une élévation thermique soudaine et persistante, une asthénie marquée, en sont les seuls symptômes que l'on attribuerait volontiers à une poussée évolutive du foyer tuberculeux, mais les altérations sanguines sont celles de l'agranulocytose typique.

ELÉMENTS DE PRONOSTIC. — Au point de vue clinique, il semble difficile de tirer des conclusions quelconques; cependant l'ictère, les lésions ulcéro-nécrotiques de la bouche et du pharynx auraient une gravité particulière.

Au point de vue hématologique, tout indice témoignant d'une sidération incomplète de la granulopoïèse semble devoir être retenu. La persistance des éosinophiles et des mastzellen, la disparition incomplète des neutrophiles, pourraient être interprétées favorablement. Au cours de l'affection, et précédant l'ascension des neutrophiles toujours assez tardive, l'éosinophilie, lorsqu'elle survient, serait d'un bon pronostic (Achard et Coste).

B. — SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES AVEC ANÉMIE ET HÉMORRAGIE.

Ce sera parfois le tableau d'une anémo-aleucie hémorragique qui sera réalisée; ici, à l'atteinte des éléments granuleux, s'ajoute la sidération du système érythro-poïétique et d'abondantes hémorragies.

Le mode de début est variable. Tantôt on pense à une anémie pernicieuse (Jacquelin et Allanic), tantôt ce sont des lésions de la gorge qui fixent l'attention (Augeras et Grinsbourg); parfois les hémorragies seront révélatrices : métrorragies, purpura, épistaxis, pouvant précéder de plusieurs mois l'apparition du syndrome proprement dit (Ameuille, Kudelski Joseph).

A la période d'état, le trépied symptomatique est au complet : hémorragies, anémie intense, signes de toxi-infections. L'examen hématologique montre, à côté de l'agranulocytose et de la leucopénie, une anémie considérable du type aplastique et hyperchrome, une sous-plaquettose, un retard de la coagulation, un allongement du temps de saignement, le signe du lacet. La mort est la terminaison de ces états, qui paraissent moins fréquents que l'agranulocytose pure.

Suivant la prédominance de l'un quelconque de ces trois éléments, des variantes cliniques peuvent être réalisées, le

symptôme essentiel pouvant être soit l'état agranulocytaire, soit l'anémie (Patte-Courtois), soit les hémorragies. Dans ces deux dernières éventualités, à l'agranulocytose proprement dite se substituera plutôt une hypogranulocytose.

Le plus souvent, l'allure de la maladie sera celle d'un grand purpura hémorragique, et ce n'est qu'ultérieurement à la période terminale qu'une anémie hors de proportion avec les déperditions sanguines, une diminution importante des éléments granuleux, sera rencontrée (Achard, Coste, Cohen). Le cas de guérison signalé par Jullien (Pau) semble devoir être rangé dans ce groupe.

C. — SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES ASSOCIÉS A UNE GRANDE INSUFFISANCE HÉPATIQUE.

Un cas d'agranulocytose rapporté par Braillon présentait comme particularité clinique un ictère ayant évolué rapidement vers l'ictère grave; la mort survient quarante-huit heures après l'apparition des premiers accidents. Les lésions d'hépatite dégénérative trouvées à l'autopsie confirment la possibilité d'association d'aplasie médullaire et d'insuffisance hépatique aiguë.

D. — SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES ASSOCIÉS A DES ÉTATS LEUCÉMIQUES.

Conformément à ce que l'on voit parfois à la convalescence des formes primitives qui guérissent, on a pu observer des leucocytoses avec polynucléoses à la suite d'une agranulocytose aigue. Celle-ci peut être démesurée, atteignant 71.000 leucocytes et 80 p. 100 de neutrophiles dans le cas rapporté par Braillon. Alors qu'on aurait pu songer à une transformation leucémique, la nécropsie qui a pu être faite peu après a démontré, tant au point de vue médullaire que splénique et hépatique, que cette leucocytose n'était que quantitativement anormale.

Par contre, l'observation de Coste et Ameuille, malheureusement incomplète, démontrerait la possibilité d'apparition d'une leucémie aiguë à la suite du traitement aurique.

On a peut-être tendance actuellement — les agranulocytoses auriques ne sont-elles pas à l'ordre du jour ? — à multiplier les publications sur ce sujet; plusieurs de celles-ci, suivant la remarque judicieuse de De Masson, ne peuvent être rangées dans ce cadre. Leucopénie et neutropénie associées sont les conditions essentielles du syndrome, si bien que sur les 5 cas rapportés par Babinoto, 3 au moins ne peuvent être admis comme tels, les leucocytoses étant respectivement à 32.000, 38.400, 85.000.

En somme, il y aurait parfois, au cours de l'aurothérapie, des aspects hématologiques qui ne diffèrent de ce que l'on observe normalement que par une exagération évidente quantitative, ou qualitative. Un des éléments leucocytaires dans ce cas atteindrait un taux démesuré au détriment des autres. Peut-être pourrait-on ainsi interpréter ce qu'Ameuille et Braillon ont constaté au cours d'une éruption bulleuse d'origine aurique : une grande neutropénie (2 p. 100) associée à une éosinophilie intense (50 p. 100), le chiffre global des leucocytes n'ayant pas varié (8.000). Or, l'éosinophilie est banale dans les complications cutanées de l'aurothérapie.

Etiologie des syndromes agranulocytaires auriques.

FRÉQUENCE. — De Masson en signale 20 cas dans sa thèse. Nous n'en avons pas relevé d'autres, dans la littérature française tout au moins. C'est souligner la rareté de cette complication.

En admettant qu'un certain nombre d'agranulocytoses aient pu passer inaperçues, que cliniquement elles aient été latentes, ce qui arrive parfois, ou que leur symptomatologie ait été méconnue, étant donné le nombre de malades traités par la chrysothérapie, le nombre des phthisiologues qui, au

cours d'une carrière déjà longue, n'en ont jamais observé, il semble que le pourcentage donné par Ameuille et Braillon (1 p. 1.000) n'ait de valeur que pour leur statistique propre. Il faut noter que ces derniers emploient des doses fortes (0 g. 50 en injection intraveineuse une ou deux fois par semaine). M. le Professeur Léon Bernard n'en a pas signalé dans sa statistique portant sur 1.471 cas; de son côté, notre Maître, le Professeur Leuret, n'en a jamais rencontré.

Faisons l'analyse des circonstances suivant lesquelles les accidents se sont présentés.

LE MALADE. — Sur 20 cas, 17 malades étaient des tuberculeux pulmonaires; 2, des rhumatisants chroniques; 1 a présenté des douleurs articulaires étiquetées rhumatisme de Poncet. On pourrait conclure à l'action favorisante de la tuberculose dans l'apparition des syndromes agranulocytaires, et ceci cadrerait avec l'observation unique en son genre rapportée par Troisier sur « une neutropénie curable d'origine tuberculeuse », tendant à prouver que la tuberculose pourrait seule être incriminée dans certains cas. Cette constatation perd de sa valeur si on tient compte du nombre respectif des tuberculeux et rhumatisants traités par l'aurothérapie.

LE TRAITEMENT. — Le produit utilisé est presque toujours la Crisalbine : 17 fois sur 20 elle a été employée seule. Dans 2 cas, elle fut associée au Solganol B, les quantités injectées de ce dernier produit étant d'ailleurs beaucoup plus importantes. Dans un cas, les accidents furent déclenchés par des piqûres d'Allochrysine.

Le mode d'introduction fut la voie intraveineuse pour la Crisalbine; la voie intramusculaire pour les autres produits.

L'étude de l'importance et de la répétition des doses tendait à démontrer que les accidents surviennent fréquemment chez des malades ayant reçu à intervalles rapprochés des doses importantes de composés auriques. Les malades d'Ameuille et Braillon recevaient des injections de 0 g. 50

de Crisalbine intraveineuses hebdomadaires et même bihebdomadaires. Il en est de même de l'observation d'Augeras et Grinsbourg. On les a vus apparaître toutefois au cours de traitements ne dépassant pas 0 g. 25 à 0 g. 30 par semaine, et même à la suite de doses infimes. Le malade de M. Flandin avait reçu trois injections de 0 g. 10, il en est de même pour le cas rapporté par Patte; cinq piqûres d'Allochrysine ayant suffi pour provoquer un syndrome agranulocytaire mortel. Il faut signaler toutefois qu'au cours de traitements antérieurs on avait déjà constaté des signes d'intolérance chez ce malade.

En tenant compte de cette dernière observation, 5 malades sur 20 (soit donc 25 p. 100 des cas) auraient auparavant subi un premier traitement, celui-ci ayant atteint dans 2 cas 10 grammes et 10 g. 05.

Par rapport au traitement en cours, l'apparition des accidents ne semble pas subordonnée à l'importance des doses utilisées, la quantité totale injectée est elle-même des plus variables. Les chiffres extrêmes en sont 0 g. 30 et 4 g. 50. La date d'apparition en serait même plutôt précoce, l'injection déclenchante ayant pu être la troisième par exemple.

LE TERRAIN. — Il a été incomplètement étudié dans la grande majorité des observations. Signalons des antécédents hépatiques chez 2 malades, un gros foie dans une observation, un traitement antérieur à l'ixium (130 microgrammes dans 1 cas).

En conclusion, les syndromes agranulocytaires provoqués par l'aurothérapie semblent frapper avec une certaine électricité les tuberculeux, les malades ayant des antécédents hépatiques, les malades ayant déjà subi un premier traitement, surtout s'il est important. La dose déclenchante, des plus variables, peut être minime. Cependant, dans la plupart des observations, la question des grosses doses paraît jouer. Peut-être y a-t-il un certain danger à utiliser la Crisalbine intraveineuse.

PATHOGÉNIE. — Trois théories essaient d'expliquer ces accidents. Remarquons d'ailleurs que le problème n'intéresse pas les agranulocytoses auriques seules et qu'il se pose aussi bien pour toutes les autres médications qui risquent de les provoquer (benzol, arsénobenzènes, etc.).

Théorie toxique. — Les sels d'or agiraient soit par destruction exagérée des neutrophiles, soit par sidération de la moelle, organe granulopoïétique. Cette toxicité pourrait être l'apanage du composé aurique ou bien de modifications *in vivo* ou bien d'une altération du produit. Cette dernière hypothèse, en particulier, semble devoir être rejetée si l'on s'en rapporte aux analyses de la Crisalbine faites à la demande de MM. Hinault et Braillon; il en est résulté que la Crisalbine avait une composition chimique suffisamment simple pour qu'aucune altération en fût possible.

Théorie biotropique (soutenue par Millian). — L'or, comme toute substance chimiothérapique, pourrait exciter le microbisme latent qui serait lui-même l'agent provocateur de l'agranulocytose. Il y aurait biotropisme direct si l'agent infectieux excité était celui de l'affection traitée, biotropisme indirect si c'était un germe quelconque. En fait, l'agranulocytose s'accompagne d'un syndrome infectieux des plus graves, mais les hémocultures pratiquées en plusieurs cas, par Braillon en particulier, ont toujours été négatives. Il y a toute probabilité que les symptômes infectieux ne sont pas la cause, mais la conséquence, de la suppression de la fonction phagocytaire dévolue aux polynucléaires.

Théorie de l'intolérance. — Elle est soutenue par Tzanck, qui, en même temps, critique la théorie toxique :

« En ce qui concerne la question de la chrysiothérapie, dit-il, la question s'éclaire si l'on veut bien distinguer deux notions très différentes : la toxicité et la nocivité.

» La toxicité comprend les accidents directement imputables à un produit.

» La nocivité comprend également les accidents imputables au sujet.

» Le problème gravite autour de la distinction nécessaire entre l'intoxication et l'intolérance.

» Trois faits d'observation journalière montrent qu'il ne s'agit pas d'intoxication :

» a) Aucun accident signalé n'appartient en propre aux sels d'or. Tous ont pu être trouvés avec d'autres médications et même au cours de la protéinothérapie;

» b) Contrairement à une intoxication (néphrite mercurielle par exemple) toujours réalisée pour une dose suffisante, aucun accident de la chrysiothérapie n'est obtenu à coup sûr pour une dose donnée;

» c) Même sur l'animal, les accidents hémorragiques les plus fréquents de la chrysiothérapie ne peuvent être expérimentalement reproduits.

» Le terrain individuel joue donc en pareil cas le rôle majeur, c'est précisément ce qu'on exprime par le terme d'intolérance, qui évoque : des manifestations pouvant être différentes selon les sujets pour une même substance, et inversement pouvant être identiques chez un même sujet pour des substances différentes.

» J'insiste sur ces notions, en apparence théoriques, uniquement en raison de leur portée pratique : si ces accidents tenaient à une intoxication véritable, il suffirait de se procurer des sels moins toxiques ou simplement de réduire les doses pour se mettre à l'abri de toutes sortes d'accidents, mais cela n'est point. Certes, une posologie plus prudente (qui diminue parfois d'autant les raisons d'efficacité de la méthode) évite le plus grand nombre d'accidents, mais elle ne les supprime pas absolument. Les accidents les plus graves, bien qu'infiniment rares, peuvent également s'observer avec les doses les plus réduites. Il s'agit donc d'intolérance. En un mot, le problème est bien moins d'ordre pharmaceutique que clinique : c'est au médecin qu'il incombe

de saisir les indications et les contre-indications à la méthode pour en obtenir toute l'efficacité en courant le moins de risques. »

Peut-être y aurait-il lieu d'être éclectique dans le choix de l'une quelconque de ces interprétations pathogéniques. Le terrain a-t-il une importance majeure dans la genèse de ces accidents ? C'est probable. Encore faudrait-il prouver que ce terrain n'est pas en perpétuel remaniement.

La tuberculose, affection chronique par excellence, nécessitant une hyperfonction de la moelle osseuse de longue haleine, retentissant toujours plus ou moins sur le foie, ne créerait-elle pas, par le seul fait qu'elle existe, et à mesure qu'elle vieillit, une déficience de ces organes suffisante pour expliquer les accidents sanguins que l'on observe parfois ? L'or lui-même peut-il impunément être administré ? On lui a attribué des vertus sclérogènes pour les lésions tuberculeuses, ce qui n'est peut-être pas certain d'ailleurs, pourquoi là où il se fixe, sur le foie, sur les reins, etc., ne créerait-il pas également de la sclérose : modifications du terrain, elles aussi capables de créer des accidents.

Comme conclusion pratique, et nous ne faisons là que transcrire les enseignements de notre Maître le Professeur Leuret : prudence excessive dans la conduite de la cure aurique, exploration systématique des fonctions hépatiques, surtout si le malade a déjà subi un premier traitement à l'or, traitement combiné or-hyposulfite et peut-être extrait médullaire et hépatique. Sans qu'aucune donnée expérimentale personnelle sur la valeur prophylactique de cette médication combinée puisse être versée dans le débat, il y a peut-être lieu d'insister sur son efficacité, tout au moins apparente, puisque cliniquement aucune complication hématologique quelle qu'elle soit n'a jamais été observée dans le Service où nous sommes.

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE DES REACTIONS LEUCOCYTAIRES CHEZ L'ANIMAL ET CHEZ LE TUBERCULEUX TRAITES PAR LES SELS D'OR

On a étudié les modifications leucocytaires provoquées par les sels d'or :

1° chez le lapin sain;

2° chez un certain nombre de malades en cours de traitement dans le service de M. le Professeur Leuret.

On s'est efforcé, aussi bien chez l'animal que chez l'homme, de déceler les réactions immédiates à l'injection aurique, d'en évaluer l'importance et la durée. Dans ce but, des numérations et des formules ont été faites 2, 4, 6, 24, 48 heures et même 3 jours après l'injection dont on étudiait les effets. Des examens 30 minutes et 12 heures après ont également été pratiqués dans certains cas.

Pour suivre les modifications éloignées, des examens histologiques hebdomadaires ont été établis, aussi loin que possible de la piqûre antérieure, c'est-à-dire immédiatement avant l'injection suivante.

Les numérations ont été faites à l'hématimètre de Malassez.

Les frottis ont été colorés au Tribondeau. On a préféré cette méthode à celle du bleu à 1/500, uniquement parce qu'elle nous permettait d'établir nos formules plusieurs jours après.

Malades et animaux étaient à jeun au moment où ont été faits les examens leucocytaires.

Les malades suivaient en même temps la cure sanatoriale, ils étaient donc au repos.

Les lapins ont été mis plusieurs heures avant chaque examen hématologique à une température constante, afin d'éviter autant que possible les vaso-constrictions périphériques.

On va présenter successivement les constatations faites :

1° sur le lapin;

2° sur l'homme tuberculeux,

puis on les comparera l'une à l'autre.

CHAPITRE PREMIER

MODIFICATIONS LEUCOCYTAIRES CHEZ LE LAPIN SAIN

Pour les apprécier, il faut évidemment connaître l'hématologie normale de cet animal. Nous nous en sommes rapporté aux traités classiques :

Ce qui caractérise le lapin au point de vue leucocytaire, c'est la présence de polynucléaires à granulations amphophiles (pseudo-acidophiles) qui correspondent aux polynucléaires neutrophiles de l'homme.

Ils se distinguent des éosinophiles, par le fait que leurs granulations acidophiles sont plus petites, moins nombreuses, qu'elles se dissolvent par les colorations acides alors que les granulations acidophiles vraies sont conservées.

La quantité et la proportion des leucocytes sont sujettes à des variations considérables. Voici les chiffres donnés par Tallkist et Hilledebrand.

Nombre. — De 8.800 à 13.000, mais il y a lieu d'établir avant chaque expérience une numération individuelle normale.

Proportion :

- Amphophiles, 45 à 55 p. 100;
- Eosino, 0,5 à 3 p. 100;
- Transition et grands mono, 20 à 25 p. 100;
- Lympho, 20 à 25 p. 100;
- Mastzellen, 2 à 5 p. 100.

Là aussi il y a lieu de commencer à faire une formule avant toute expérience.

La quantité des globules rouges varie entre 6 et 7.000.000. Les hématies présentent fréquemment des inclusions basophiles. Enfin on peut constater l'existence d'hématies nucléées à l'état normal.

On s'est proposé de répondre aux questions suivantes :

1° Les sels d'or en injection chez un animal sain créent-ils des réactions leucocytaires du même ordre que celles rencontrées chez l'homme tuberculeux traité par la chrysiothérapie ?

2° Peut-on modifier l'intensité, l'aspect, la durée des réactions en faisant varier :

- le mode d'introduction du produit;
- la quantité;
- l'intervalle compris entre chaque injection ?

Dans cet ordre d'idées, étant donné une quantité q de sel d'or injectée hebdomadairement, obtient-on les mêmes résultats :

- a) en injectant en une seule fois cette quantité donnée;
- b) en la répartissant en doses fractionnées, la même quantité hebdomadaire étant administrée par injections quotidiennes ou espacées tous les deux jours ?

3° Des fortes doses peuvent-elles, soit par intoxication aiguë, soit par intoxication chronique, réaliser des troubles de la granulo-hématopoïèse ?

Nous avons donc, pour cette question au moins, débordé le cadre de notre sujet, des numérations des hématies ayant également été pratiquées.

10 lapins ont été utilisés.

2 sont morts 20 minutes après la première injection, celle-ci étant, respectivement, de 0 g. 50 et 0 g. 40 par voie

intraveineuse. A l'autopsie, ils présentèrent des congestions viscérales diffuses, surtout marquées au niveau des poumons et du foie.

Ils peuvent être intéressants au point de vue toxicologie, ils étaient inutilisables pour nous. Nous avons fait chez l'un d'eux, 10 minutes après l'injection, une numération et une formule, alors que déjà en agonie. Il présentait de la leucopénie (9.200 avant, 5.600 après); il n'y avait pas de modification sensible de la formule leucocytaire.

Les 8 autres ont survécu à leur première piqûre, et on a pu continuer les injections :

N° 1. 1 lapin recevait 5 cg. de Sanocrysine par semaine en injection intramusculaire.

N°s 2 et 3. 2 lapins recevaient 5 cg. tous les jours : l'un par voie intraveineuse; l'autre par voie intramusculaire.

N° 4. 1 lapin recevait 10 cg. d'Oléo-Sanocrysine tous les 2 jours.

N° 5. 1 lapin recevait 30 cg. de Sanocrysine par semaine en une seule fois.

N° 6. 1 lapin recevait 25 cg. d'Oléo-Sanocrysine tous les jours.

N°s 7 et 8. 2 lapins recevaient 20 cg. de Sanocrysine tous les jours : l'un par voie intraveineuse; l'autre par voie intramusculaire.

Les lapins n°s 1, 2, 3, 5, ont survécu, les quatre autres sont morts. A part le premier, ceux qui ont survécu ont été sacrifiés, par saignée, afin de prélever leur rate et leur moelle osseuse. Elles ont également été prélevées chez ceux qui avaient succombé.

Nous nous sommes permis de dresser un tableau permettant de comparer au temps de survie les doses totales

injectées, les doses de chaque injection, le produit, le mode d'introduction.

LAPIN	CONSE- QUENCES	PRODUIT et forme dont il est injecté	DOSE de chaque injection	DOSE totale	DOSE par injection	TEMPS de survie
1...	Vivant.	S. I. M.	5 cg.	0 g. 20	0 g. 05	4 semaines.
2...	Vivant.	S. I. V.	5 cg.	1 g. 05	0 g. 30	4 semaines.
3...	Vivant.	S. I. M.	5 cg.	1 g. 35	0 g. 30	5 semaines.
4...	Mort.	O. S. I. M.	10 cg.	1 g. 20	0 g. 30	4 semaines.
5...	Vivant.	S. I. M.	30 cg.	1 g. 50	0 g. 30	4 semaines.
6...	Mort.	O. S. I. M.	25 cg.	3 g. 25	1 g. 50	3 semaines.
7...	Mort.	S. I. V.	20 cg.	1 g. 70	1 g. 20	10 jours.
8...	Mort.	S. I. M.	20 cg.	1 g. 50	1 g. 20	8 jours.
9...	Mort.	S. I. V.	40 cg.	0 g. 40	»	20 minutes.
10...	Mort.	S. I. V.	50 cg.	0 g. 50	»	20 minutes.

A ne s'en tenir qu'à lui, on pourrait conclure, au point de vue toxicologique :

1° Il existe une dose-limite qui, une fois atteinte, tue l'animal en quelques instants. A condition d'être inférieure à celle-ci, les accidents d'intoxication immédiate ne sont pas provoqués par l'injection. Cette dose est comprise entre 30 cg. et 40 cg. Le lapin n° 9 meurt avec une injection de 40 cg. Le lapin n° 5 supporte parfaitement une injection de 30 cg.

2° A condition de ne pas dépasser une dose donnée pour chaque injection, on peut impunément la répéter, même tous les jours. L'utilisation de doses plus fortes, même si la quantité hebdomadaire est la même, pourra être mortelle. Le lapin n° 4 a succombé à des injections de 10 cg. faites tous les 2 jours. Les lapins n°s 2 et 3 ont supporté des injections quotidiennes de 5 cg.

3° La voie intraveineuse ne semble pas plus toxique que la voie intramusculaire.

La résistance de nos animaux à l'intoxication aurique nous a surpris. Il est vrai que le produit utilisé fut la Sanocry-sine danoise seule. Il serait intéressant d'établir les limites

de tolérance respectives de chaque produit aurique (Allocrysine, Crisalbine, Myoral, etc.). On aurait peut-être des surprises. MM. Leblanc et Stefonesco n'ont-ils pas réalisé sur le lapin une intoxication aiguë mortelle en 10 minutes avec 20 cg. de Crisalbine intraveineuse, le même animal ayant reçu la veille, toujours par voie intraveineuse, à un quart d'heure d'intervalle, deux fois 10 cg. ?

LAPIN N° 1.

Examens leucocytaires faits toutes les semaines avant une injection sous-cutanée de Sanocrysine de Mollgard.

Dose hebdomadaire : 5 cg.

Dose totale : 20 cg.

Poids : 2 kg. 500.

DATES	LEUCO	A	E	R	L	M. M	G. M	HÉMATIES	HÉMOGLOB.
24 mai avant.....	10 900	20	2	1	72	4	1	6 940.000	80 %
1 ^{er} juin avant.....	10 300	21	1	1	70	6	1	—	—
7 juin avant.....	10 800	18	2	2	71	4	3	—	—
14 juin avant.....	10 000	24	1	0	68	6	2	6.870.000	80 %

Commentaire. — Aucune modification leucocytaire n'a été relevée.

LAPIN N° 2.

5 cg. de Sanocrysine de Mollgard intraveineuse quotidienne.

Dose hebdomadaire : 0 g. 30.

Dose totale : 1 g. 05.

Poids initial : 2 kg. 350.

Poids terminal : 2 kg. 110.

Perte de poids : 240 gr.

DATES	LEUCO	A	E	B	L	M. M	G. M	HÉMATIES	HÉMOGLOB.	TURCK
25 mai 1935 avant	13.200	16	3	0	76	5	1	6.650.000	90 %	—
2 heures. . . .	15.600	37	6	0	47	8	2	—	—	—
4 heures.	13.000	36	4	0	49	10	2	—	—	—
7 heures.	7.400	42	4	0	43	4	7	—	—	—
24 heures.	10.800	23	4	1	65	1	6	—	—	—
30 heures.	14.400	17	4	3	74	0	2	—	—	—
48 heures.	12.900	19	1	2	76	1	1	—	—	—
4 juin	9.200	10	2	2	60	17	9	—	—	—
11 juin	14.400	10	0	5	52	14	19	—	—	—
17 juin	14.200	5	1	4	79	3	7	—	—	1
25 juin	10.400	25	4	2	48	8	12	—	—	1
Sacrifié										

Réactions immédiates. — Légère leucocytose à la 2^e heure. Leucopénie manifeste à la 7^e. Retour à la normale lentement, progressif. Le chiffre primitif est atteint à la 48^e heure, après avoir été légèrement dépassé à la 36^e heure. Augmentation des pourcentages des éléments granuleux : légère éosinophilie, neutrophilie surtout, précoce, lentement résolutive. Poussée monocyttaire plus tardive, mais évoluant parallèlement à la neutrophilie. Aucune poussée lymphocytaire n'a été décelée à aucun moment.

Réactions tardives. — Leucocytose légère du 15^e au 21^e jour, ayant régressé au 30^e jour. Légère basophilie, cellules de Türk aux derniers examens, mais surtout baisse du taux des éléments granuleux au profit des cellules mononucléées, le taux des monocytes ayant atteint 10 p. 105 à un examen.

LAPIN N° 3.

5 cg. de Sanocrysine de Mollgard intramusculaire.

Doses hebdomadaires : 30 cg.

Poids initial : 2 kg. 600.

Poids terminal : 2 kg. 500.

Perte de poids : 100 g.

DATES	LEUCO	A	E	B	L	M. M	G. M	HÉMATIES	HÉMOGLOB	TURCK
26 mai 1935 avant.	11 200	19	4	4	71	1	1	7.000.000	85 %	—
2 heures	7 200	23	2	0	71	1	3	—	—	—
4 heures	11 200	32	12	1	60	0	5	—	—	—
7 heures	6 400	18	0	0	77	4	1	—	—	—
24 heures	6 800	13	4	2	79	0	1	—	—	1
30 heures	9 200	20	3	2	74	0	1	—	—	—
48 heures	11 000	20	4	1	71	1	3	—	—	—
4 juin	11.600	8	4	0	78	5	5	—	—	—
11 juin	10.000	10	1	1	82	0	6	—	—	1
17 juin	10 800	5	1	4	79	3	7	—	—	1
19 juin	8 200	12	4	0	67	7	9	—	—	—
24 juin	8.400	15	1	0	72	3	9	hématies nucléées 3 820 000	70 %	—
27 juin	10.400	32	2	1	53	2	9	5 550.000	80 %	1
2 juillet	10.800	24	4	3	58	3	8	6.660.000	80 %	—

Réactions immédiates. — Leucopénie à la 2^e heure avec retour à la normale à la 4^e heure. Nouvelle chute du nombre des leucocytes à la 7^e heure; réascension très lente avec retour à la valeur primitive à la 48^e heure. Au point de vue qualitatif, il semble qu'il y eut plutôt granulopénie. Le taux des monocytes n'a pas été modifié.

Modifications consécutives aux injections répétées. — Constance du nombre des leucocytes jusqu'au 19 juin. A l'examen suivant, leucopénie et anémie parallèle avec réascension simultanée du nombre des hématies et des leucocytes; monocytose persistante mais légère. Tendance à la mononucléose au début. Réaction granulueuse au moment du retour à la normale du nombre des hématies et des leucocytes.

LAPIN N° 4.

10 cg. intramusculaire d'Oléo-Sanocrysine de Mollgard tous les 2 jours.

Dose hebdomadaire : 30 cg.

Dose totale : 1 g. 20.

Poids initial : 2 kg. 220.

Poids mort : 1 kg. 700.

Perte de poids : 550 g.

DATES	LEUCO	A	E	B	L	M. M	G. M	HÉMATIES	HÉMOGLOB	TURCK
25 mai 1935										
Avant.....	8 400	26	4	1	62	6	1	6 800 000	80 %	—
2 heures...	8 400	31	13	7	32	9	6	—	—	—
4 heures...	8 800	51	7	9	23	8	2	—	—	—
7 heures...	9 000	53	5	6	22	6	3	—	—	—
24 heures ..	8 800	13	1	1	82	0	3	—	—	—
48 heures...	14 800	40	5	0	52	1	2	—	—	—
72 heures...	12 400	22	6	4	41	11	16	—	—	—
4 juin	6 800	8	0	1	78	6	7	—	—	—
11 juin	8 400	34	7	5	41	2	10	—	—	1
19 juin	1 200	2	2	3	79	7	6	700 000 (1) très nombreuses hé- maties nucléées	35 % gowers	—
21 juin	2 400	13	2	0	75	9	0	600 000 très nombreuses hé- maties nucléées	35 % gowers	—
22 juin	5 800	33	0	0	65	2	0	200 000 moins nombreuses ématies nucléées.	30 % gowers	—

Mort le 23 juin.

Réactions immédiates. — Réaction leucocytaire de la 48^e à la 72^e heure.

Neutrophilie, éosinophilie. Basophilie de la 2^e à la 7^e heure; maxima à la 4^e.

Lymphocytose à la 24^e heure.

Monocytose à la 7^e heure.

Réactions tardives. — L'augmentation du taux des monocytes est constante : après une tendance à la formule agranulocytaire augmentation du taux des différents éléments granuleux (neutro, éosino, baso).

Trouvé mort quatre jours après que l'on eut constaté l'apparition d'une anémie pernicieuse avec leucopénie intense. Hypogranulocytose; des signes de régénération myéloïde apparaissent les jours suivants, tandis que l'anémie progressait encore.

(1) Liséré plasmatique, anisocytose.

LAPIN N° 3.

30 cg. intramusculaire de Sanocrysine de Mollgard toutes les semaines.

Dose hebdomadaire : 30 cg.

Dose totale : 1 g. 50.

Poids initial : 2 kg. 750.

Poids terminal : 2 kg. 800.

Gain : 50 g.

DATES	LEUCO	A	E	B	L	M. M	G. M	HÉMATIES	HÉMO- GLOB.	TURCK	MYÉLO
7 juin avant.	8 000	24	1	1	66	5	3	6 900.000	90%		
14 juin	11.200	36	1	6	26	5	6	—	—		
21 juin	13.200	16	2	6	68	2	16	—	—		
29 juin	10 800	12	1	3	50	17	17	6.860.000	90%		
6 juillet ...	15 600	57	2	1	32	1	7	4.000.000	90%		
								2 hématies nucléées			
13 juillet....	38.600	50	1	2	25	7	14	7 200.000	85%		

Cet animal n'était destiné qu'à l'étude des réactions consécutives à des fortes doses discontinues.

Les examens leucocytaires ont été faits immédiatement avant les injections suivantes.

Du point de vue qualitatif : tendance nette à la leucocytose progressive, anémie légère et transitoire au 29^e jour.

Formule leucocytaire : Là encore la monocytose est l'élément constant; elle est très importante les 2^e et 3^e semaines.

Lorsqu'il y eut augmentation des éléments granuleux, elle porta sur les neutrophiles et les basophiles. Invariabilité du taux des éosinophiles.

Mononucléose et lymphocytose lorsque les pourcentages des polynucléaires baissèrent.

LAPIN N° 6.

25 cg. d'Oléo-Sanocrysine de Mollgard tous les jours.

Dose totale : 3 g. 25.

Poids initial : 2 kg. 320.

Poids mort : 2 kg.

Perte : 320 g.

DATES	LEUCO	A	E	B	L	M. M	G M	HÉMATIES	HÉMO- GLOB.	TURCK	MYÉLO
27 mai avant.	11.800	18	—	1	78	2	1	6.750 000	80%		
3 heures.	11.200	63	6	0	28	1	2				
7 heures.	11.600	55	9	0	28	7	3				
24 heures.	27.600	21	4	2	67	1	4				
30 heures.	27.600	20	4	—	66	1	9				
48 heures.	10.800	20	2	1	68	2	7				
4 juin	13 600	20	2	0	66	3	9				
11 juin	17 200	47	2	1	31	8	11				

Mort le 16 juin.

Mort sans causes apparentes trois semaines après la première injection. A l'autopsie, les dernières piqûres ne sont pas résorbées et constituent une vaste collection huileuse non suppurée aux points d'injection.

Réactions immédiates. — Réaction leucocytaire tardive, mais importante, se manifestant de la 24^e à la 48^e heure, précédée par une polynucléose importante intéressant neutrophiles et éosinophiles; elle s'accompagne d'une légère augmentation du taux des monocytes. L'éosinophilie persiste peu importante; les autres pourcentages sont à peine modifiés.

Réactions tardives. — Leucocytose progressive; monocytose constante, mais légère. Polynucléose à l'examen au 15^e jour, alors qu'à l'examen de la première semaine le pourcentage des neutrophiles n'était pas modifié.

Peut-être y a-t-il corrélation entre cette polynucléose et la non-

absorption du produit prouvée par la nécropsie. Cette polynucléose serait alors à rapprocher de celle observée chez le lapin n° 5 soumis à des doses hebdomadaires importantes d'or.

LAPIN N° 7.

20 cg. de Sanoerysine de Mollgard intraveineuse tous les jours.

Dose totale : 1 g. 70.

Poids initial : 2 kg.

Poids terminal : 1 kg. 860.

Perte : 140 g.

DATES	LEUCO	A	E	B	L	M. M	G. M	HÉMATIES	HÉMOGLOB.	TURCK	MYÉLO
5 juin 1933 :											
Avant.	21.200	17	1	2	69	6	5	6.450.000	85 %	—	—
1/2 heure..	32.000	20	0	0	73	1	6	—	—	—	—
2 heures..	34.400	82	1	5	10	1	1	—	—	—	—
4 h. 30..	30.000	80	3	6	2	4	2	—	—	2	1
8 heures..	28.400	72	2	4	9	4	7	—	—	2	—
12 heures..	28.000	53	5	11	17	4	9	—	—	1	—
24 heures..	27.600	30	—	16	34	1	19	—	—	—	—
48 heures..	22.000	27	4	2	35	7	23	—	—	2	—
3 jours ...	23.200	19	1	3	61	1	17	—	—	2	—
11 juin	16.400	48	3	5	49	17	8	—	(1)	—	—
17 juin	9.600	20	0	1	68	5	6	2.000.000	50 %	—	—
								H. N. — 4	Gowers	—	—
19 juin	9.800	14	—	1	78	4	7	1.800.000	50 %	—	—
								H. N. — 5	Gowers	—	—
20 juin	16.400	11	—	1	70	1	17	570.000	30 %	—	—
								H. N. nombreuses	Gowers	—	—
21 juin	6 000	56	—	3	33	0	8	770.000	30 %	—	—
								H. N. nombreuses	Gowers	—	—
Mort 10 minutes après.											

Réactions immédiates. — Très intenses. Leucocytose importante manifestée une demi-heure après l'injection; maximum 2 heures après, redescendant progressivement pour atteindre à peu près la valeur primitive en 48 heures. Légère mononucléose constatée à la première demi-heure. Puis polynucléose considérable, d'abord neu-

(1) Liséré plasmatique : anisocytose (myélocytes), poikilocytose.

trophile, puis basophile. Le taux des éosinophiles est peu modifié. Monocytose progressive maximum à la 48^e heure persistant encore 3 jours après. On ne peut apprécier les réactions tardives.

Réactions éloignées. — Au 12^e jour, anémie importante s'aggravant rapidement, leucopénie importante; modifications minimales des différents pourcentages. Mort quatre jours après. Les injections quotidiennes ont été interrompues sitôt l'anémie diagnostiquée.

LAPIN N° 8.

20 cg. de Sanocrysine de Mollgard intramusculaire tous les jours.

Dose totale : 4 g. 50.

Poids initial : 2 kg. 100.

Poids mort : 4 kg. 700.

Perte : 400 g.

DATES	LEUCO	A	E	B	L	M. M	G. M	HÉMATIES	HÉMOGLOB.
5 juin 1935 avant....	17.200	15	1	2	75	4	3	6.720.000	80 %
1/2 heure.....	16.000	20	3	9	55	7	6		
2 heures.....	16.000	45	3	4	30	11	7		
4 h. 30.....	17.200	47	5	0	26	17	4		
8 heures.....	18.400	48	4	1	30	14	3		
12 heures.....	23.600	48	2	1	40	4	4		
24 heures.....	32.400	26	5	4	51	5	9		
48 heures.....	20.000	14	4	0	77	2	3		
3 jours.....	19.600	17	2	2	72	5	2		
11 juin.....	16.600	2	2	0	84	7	5		
17 juin.....	15.200	22	1	3	58	5	11		

Réactions immédiates. — Leucocytose très lentement progressive à partir de la 4^e heure, atteignant son maximum à la 24^e heure, ayant régressé 48 heures après. Polynucléose surtout neutrophile.

Réactions éloignées. — Au 8^e jour, baisse du taux des éléments granuleux sans diminution notable du nombre des leucocytes, ayant disparu au 15^e jour.

Ceci excepté, modifications peu appréciables.

Il semble que ce lapin soit mort d'intoxication.

Déductions.

A. — RÉACTIONS IMMÉDIATES.

a) PORTANT SUR LE NOMBRE DES LEUCOCYTES. — En admettant que les modifications de la 2^e heure chez les lapins n^{os} 2 et 3 fussent produites par la piqure plutôt que par le produit, une vaso-dilatation locale, conséquence de l'action immédiate de l'or sur les vaisseaux pouvant expliquer la leucocytose légère du lapin n^o 2⁽¹⁾, alors que l'élément douleur pourrait également être la cause de la leucopénie précoce et transitoire au lapin n^o 3⁽²⁾, il semble qu'il y ait deux modes de réaction immédiate à l'or, eux-mêmes subordonnés à la quantité injectée.

Il y eut leucopénie avec des doses de 5 cg. ; cette dose dépassée, la réaction se fit constamment dans le sens de la leucocytose. Peut-être la leucocyto-réaction de Gouin et Bienvenue n'existe-t-elle qu'en fonction d'une dose déterminée d'or, et qu'à partir d'une certaine quantité les résultats en seraient inversés. Elle ne traduirait alors qu'une sensibilité particulière de l'organisme tuberculeux, ce dernier réagissant dans le sens de la leucocytose à des doses beaucoup plus faibles que l'organisme sain.

Lorsqu'il y eut leucocytose, elle ne sembla pas augmenter en proportion des doses injectées. Les réponses aux différents modes d'injection ne sont pas les mêmes. La voie intraveineuse donne une leucocytose immédiate, ne dépassant que de fort peu la valeur constatée dès la première demi-heure, lentement résolutive; la voie intramusculaire donne une réaction qui monte aussi progressivement qu'elle baisse. Les solutions huileuses ont donné des réactions tardives, n'apparaissant respectivement qu'à la 24^e et à la 48^e heure, les doses injectées étant de 25 et 10 cg. Cette réaction leucocytaire est

(1) On l'observe fréquemment lorsque l'or est injecté par voie intraveineuse.

(2) La Sanoerysine en injection intramusculaire est douloureuse.

donc vraisemblablement subordonnée à l'absorption et à l'élimination de la Sanocrysine. Sa durée ne dépasse pas trois jours.

b) FORMULE LEUCOCYTAIRE. — Elle a été modifiée chez les 6 lapins sur lesquels on a étudié les réactions immédiates aux sels d'or. Si ces modifications sont d'une interprétation facile à la suite des injections de Sanocrysine en solution aqueuse, elles le sont beaucoup moins lorsque le produit est en solution huileuse.

α. *Sanocrysine en solution aqueuse.* — Le mode de réaction a été sensiblement le même dans tous les cas : polynucléose précoce, constatée dès la 2^e heure, fort atténuée à la 24^e heure, ayant disparu au 3^e jour; monocytose plus tardive, surtout évidente à la 24^e heure et persistant encore au 3^e jour. Le taux des lymphocytes a subi les fluctuations résultant des modifications de celui des autres éléments; on n'a jamais constaté de poussée lymphocytaire.

L'intensité des réactions semble nettement conditionnée par la quantité du produit injecté et son mode d'introduction, la voie intraveineuse étant la plus brutale. La réaction maximum a été obtenue chez le lapin n° 7 (injection intraveineuse de 20 cg. de Sanocrysine). Chez le lapin n° 3 (5 cg. de Sanocrysine par voie intramusculaire), elle fut à peine esquissée.

Si cette constatation se trouve vérifiée au point de vue global, elle n'est pas tout à fait exacte si l'on compare isolément les pourcentages respectifs de chaque variété de leucocytes. Pour les éosinophiles, en particulier, les modifications les plus importantes ont été constatées chez le lapin n° 3 (12 p. 100 à la 4^e heure), encore faudrait-il démontrer que cette éosinophilie fut en relation directe avec l'or injecté.

β. *Sanocrysine en solution huileuse.* — Ici, les modifications leucocytaires présentent deux poussées, la première immédiate, indépendante de toute réaction quantitative, la

seconde apparaissant au moment de la poussée leucocytaire, qui, nous l'avons déjà dit, est toujours tardive. Les modifications précoces de la formule se traduisent par de la neutrophilie et une éosinophilie importante, celle-ci ayant même précédé la réaction neutrophile chez le lapin n° 4. Chez ce dernier, on a pu également constater, dès la 2^e heure, une augmentation importante mais transitoire du taux des basophiles et des monocytes.

Les modifications tardives de la formule sont à peu près calquées sur celles que l'on constate à la suite d'injections de Sanocrysine en solution aqueuse.

Nous admettrions volontiers que les modifications tardives de la formule leucocytaire, de même d'ailleurs que la leucocytose constatée au même moment, sont en rapport direct avec l'absorption du produit aurique, son absorption étant retardée du fait qu'il est en suspension huileuse. Quant aux modifications immédiates, elles seraient une réaction indépendante, dont il faut préciser l'origine. L'injection dans les muscles d'une même quantité d'huile, mais pure, donnerait peut-être des réactions identiques, à l'exclusion de celles constatées ultérieurement.

B. — RÉACTIONS TARDIVES.

A ne tenir compte que des résultats bruts, on constate que pour le *nombre des leucocytes*, on ne peut établir aucune règle précise qui puisse être applicable à tous les cas. Fréquemment, les numérations ont présenté aux examens successifs sur le même animal des variations qui défient toute description. Une première constatation s'impose néanmoins : une diminution du nombre des hématies s'accompagne toujours d'une baisse parallèle du nombre des leucocytes (lapins n°s 3, 4, 5, 7). De même que l'anémie, celle-ci a pu n'être que transitoire (lapins n°s 3 et 5). En ne tenant pas compte des résultats obtenus en période d'anémie, on constate que le nombre de leucocytes n'a pas sensiblement varié chez les

lapins n^{os} 1, 3, 4; qu'il a augmenté progressivement chez les lapins n^{os} 5 et 6; qu'il a plutôt baissé chez les lapins n^{os} 7 et 8, tandis que le lapin n^o 2 a eu tantôt une leucopénie, tantôt une leucocytose, l'une et l'autre étant d'ailleurs peu importantes.

FORMULE LEUCOCYTAIRE. — Le lapin n^o 1, seul, n'a présenté aucune modification de sa formule. Chez les autres, l'augmentation du taux des monocytes semble l'élément constant. Il a été supérieur à la normale à tous les examens, au point d'atteindre parfois 17 et même 19 p. 100.

Le pourcentage des amphophiles a varié d'un examen à l'autre. Il aurait tendance à baisser dans les 15 premiers jours; une polynucléose compensatrice serait constatée ultérieurement. Elle est particulièrement importante chez le lapin n^o 5.

Le taux des éosinophiles ne varie guère. Il augmente légèrement dans l'ensemble. Il n'a atteint 7 p. 100 qu'à un examen, mais, dans ce cas, le taux initial était de 4 p. 100 (lapin n^o 4). La basophilie, lorsqu'elle existe, est au moins aussi importante que l'éosinophilie.

Le pourcentage des lymphocytes a pu, à certains examens, dépasser le pourcentage initial. Comme il y avait une hausse corrélative des éléments mononucléés au détriment des éléments granuleux (2 p. 100 dans un cas), on aurait pu en conclure au moins à l'hypogranulocytose, n'eût été le nombre des leucocytes (16.600). Toutefois, la formule ne présente qu'exceptionnellement pareil aspect. Il y aurait plutôt une tendance habituelle à la baisse des lymphocytes.

Si l'on compare entre eux les pourcentages des mononucléés et des éléments granuleux, peut-être y aurait-il au début une diminution légère du taux des seconds; il serait plutôt augmenté à partir de la 3^e semaine. Le taux des monocytes étant constamment élevé, c'est au détriment des lymphocytes seuls que se fait la polynucléose.

ACCIDENTS. — Une anémie fut réalisée dans 4 cas. Deux fois elle fut temporaire et avait disparu 15 et 8 jours après avoir

été constatée (lapins n^{os} 3 et 5). Elle était caractérisée par une diminution importante du nombre des hématies (de 2 à 3.000.000), la présence d'hématies nucléées (peu abondantes), une augmentation de la valeur globulaire. Dans les deux autres cas, elle prit le type de l'anémie pernicieuse. Les animaux moururent respectivement 3 et 4 jours après qu'on l'eût reconnue. L'étude du sang montrait une anémie intense (moins de 1 million), une diminution rapide et progressive du nombre des hématies (200.000 chez le lapin n^o 4 le jour de sa mort), de nombreuses hématies nucléées, de l'anisocytose et de la poïkilocytose, un liséré plasmatique à la dessiccation, un taux d'hémoglobine bien qu'abaissé (il était établi au Gowers) donnant une valeur globulaire au-dessus de l'unité. Il n'y avait ni hémorragies, ni syndrome purpurique. Les hémato blasts semblaient en quantité normale à l'examen des frottis.

La baisse simultanée du nombre des leucocytes a déjà été signalée. Elle a particulièrement été intense dans les cas d'anémie pernicieuse, tombant de 16.400 à 9.600 et même 6.000 chez le lapin n^o 7. Chez le lapin n^o 4, les leucocytes donnaient, au moment où l'anémie fut découverte, l'impression qu'un syndrome agranulocytaire allait évoluer parallèlement à cette dernière.

Les examens donnaient alors :

Leucocytes, 1.200;
Poly ampho, 2 p. 100;
Poly éosino, 2 p. 100;
Poly baso, 3 p. 100;
Lympho, 79 p. 100;
Moyens mono, 7 p. 100;
Grands mono, 6 p. 100.

Le nombre des leucocytes augmenta dans la suite pour atteindre 5.800 la veille de la mort. Le taux des amphophiles s'éleva simultanément, si bien que cette tendance à l'agranulocytose ne dura qu'un jour.

En superposant les résultats aux différentes façons dont l'intoxication a été réalisée, on verra que la durée des réactions est subordonnée aux doses injectées. Avec 5 cg. hebdomadaires (lapin n° 1), on ne constate de modification ni dans le nombre des leucocytes, ni dans la formule, en pratiquant les examens une semaine après l'injection. Avec 30 cg. (lapin n° 5), des modifications importantes persistent dans le même délai.

L'importance de la monocytose est absolument indépendante de la quantité d'or injectée, de son mode d'injection, du liquide dans lequel il se trouve en solution. On pourrait admettre qu'il y a une quantité optimum pour que la réaction se produise; une fois celle-ci dépassée, les quantités supplémentaires se comportent comme des doses de luxe, absolument inopérantes sur le taux des monocytes, surtout si les injections sont quotidiennes. Il semblerait, d'autre part, qu'il faille plusieurs semaines pour que cette monocytose atteigne son plafond. Après quoi, ce dernier demeurera à peu près constant. Peut-être enfin certains organismes ont-ils une sensibilité particulière, qui puisse expliquer l'importance de la réaction, celle-ci, avons-nous déjà dit, ne croissant nullement en fonction des doses injectées.

L'espacement des injections a une action marquée sur les réactions des polynucléaires. Etant donné les lapins n°s 3, 4, 5, recevant chacun 30 cg. d'or par semaine, le premier par injections quotidiennes de 5 cg., le second par injections de 10 cg. à jour passé, le troisième 30 cg. en une seule fois, on constate que les 2 premiers n'ont jamais eu de polynucléose marquée, souvent même le taux des amphophiles a diminué, tandis que le 3^e présente dès le quinzième jour une polynucléose constante et importante. Cette action frénatrice des injections quotidiennes sur la polynucléose se manifeste même avec des doses très importantes (lapins n°s 7 et 8 par exemple). Nous tirerons d'ailleurs de cette constatation une déduction thérapeutique.

La genèse des accidents ne semble pas subordonnée à l'im-

portance des doses. Une anémie a été observée chez un lapin qui ne recevait que 5 cg.; certains sont morts sans avoir jamais présenté d'anémie, alors qu'ils recevaient des doses quotidiennes de 20 cg. D'autre part, avec des injections massives de 30 cg., une anémie légère a été réalisée, alors que des doses de 40 cg. ont provoqué une anémie pernicieuse rapidement mortelle.

Les hématies semblent beaucoup plus sensibles à l'or que les leucocytes. Soulignons toutefois que dans un cas un syndrome d'hypogranulocytose éphémère a été réalisé; on peut concevoir que cet accident pourra être reproduit à condition de répéter les expériences. Du fait qu'il n'a jamais été constaté encore chez l'animal, on ne peut conclure qu'à sa rareté, à son inexistence actuelle, mais non à son impossibilité.

Pour compléter nos observations, et en particulier pour déterminer si les deux cas d'anémie grave étaient du type plastique ou aplastique, l'examen histologique de la moelle osseuse et de la rate des lapins n^{os} 4 et 7 a été fait, de même d'ailleurs que chez les lapins n^{os} 2 et 5, ceci afin de juger comment se comportaient les organes granulopoïétiques chez deux animaux qui présentaient des réactions leucocytaires bien différentes. Le dernier présentait une leucocytose avec polynucléose beaucoup plus importante que le premier. M. le Professeur agrégé De Grailly a bien voulu interpréter nos coupes (coloration M. Gr. Giemsa).

Des frottis de moelle eussent été préférables à ces dernières, nous nous excusons de n'avoir pas jugé devoir en faire en temps opportun. Les constatations suivantes ont été faites :

LAPIN N° 4 : *Moelle osseuse*. — Assez pauvre en éléments. La série rouge est surtout représentée par des hématies nucléées, moins nombreuses que dans l'observation suivante d'ailleurs, normoblastes surtout, mégaloblastes assez rares, noyaux libres enfin, qu'il est assez difficile de classer dans les éléments de la lignée hématopoïétique. Disparition à peu près complète des hématies adultes.

Les éléments granuleux, en nombre également réduit, sont presque tous des éléments immatures, les polynucléaires adultes ayant également presque complètement disparu.

Le nombre des mégacaryocytes semble normal.

Rate. — On constate :

1° Un épaissement fibreux de la capsule;

2° Un épaissement considérable des cordons de Billroth avec sclérose périartérielle allant jusque dans le glomérule;

3° Une diminution du volume des sinus remplis de globules rouges; d'assez nombreux macrophages, les uns chargés de globules rouges, d'autres présentant des inclusions noirâtres (or ? cellules sidérophiles ?)

En résumé : fibrose, hémato-macrophagie, caractérisent cette rate qui rappelle les rates hémolytiques arrivées à la période chronique.

LAPIN N° 7 : *Moelle osseuse.* — On trouve :

1° A côté d'hématies, un nombre important d'hématies nucléées, quelques mégaloblastes.

2° Des éléments polynucléés abondants, nombreux myélocytes, quelques myéloblastes.

3° Enfin existent des cellules originelles communes.

Mégacaryocytes en nombre normal.

En somme, ce qui domine, ce sont des éléments jeunes des séries rouge et blanche.

Rate. — Même aspect que dans l'observation précédente. La fibrose y est toutefois moins accentuée.

Ces deux anémies sont par conséquent d'un type bien différent. La première est du type aplastique; la moelle osseuse, comme si elle était incapable de mener à terme la maturité des éléments aussi bien de la série blanche que de la série rouge, est remarquable par sa pauvreté et l'absence à peu près

totale des cellules adultes. Dans le second cas, au contraire, la moelle étant en hyperfonction, il s'agit d'une anémie plastique.

Etant donné les examens, on pourrait concevoir de la manière suivante la série des accidents hématologiques créés par l'injection de sels d'or.

1° Une anémie peut être réalisée par hémolyse exagérée. La macrophagie intense constatée aux examens des coupes de rate tend à le prouver. La moelle réagit et se met en état d'hyperfonction compensatrice. Selon l'importance de l'hémolyse, ou bien la moelle supplée à ce surcroît de travail, et l'anémie est transitoire, ce que nous avons constaté dans un certain nombre de cas (lapins n^{os} 3 et 5), pouvant même être suivie d'hyperglobulie légère, ou bien la destruction des hématies est trop importante, et une anémie grave apparaît (lapin n° 7). Remarquons que, dans ce dernier cas, les doses injectées étaient considérables (20 cg. de Sanocrysine tous les jours).

2° Dans certains cas, mais beaucoup plus rarement, on agirait directement sur la moelle, ce qui n'implique pas, d'ailleurs, que l'autre mode d'action n'existe pas simultanément. On aurait ainsi par sidération de l'une ou de la totalité de ses fonctions, ou bien une anémie grave et du type aplastique, ou bien une agranulocytose, ou bien les deux à la fois, ce qui correspond à peu près à ce que nous avons observé chez le lapin n° 4.

LAPINS N^{os} 2 ET 5 : *Moelle osseuse*. — En état de réaction myéloïde pas très importante chez le lapin n° 2, importante chez le lapin n° 5. Nombreux polynucléés adultes, myélocytes, quelques cellules originelles. L'aspect de ces moelles rappelle celui que l'on rencontre au cours des infections.

Rate. — On constate : une fibrose considérable envahissant les glomérules. Les sinus sont presque entièrement comblés par la prolifération des cordons de Billroth devenus fibreux. Macrophagie considérable.

Ceci démontre :

1° Que l'aurothérapie a une action excitatrice sur la granulo-poïèse. Que l'importance des réactions médullaires est subordonnée aux doses que l'on injecte. Une dose importante, fût-elle hebdomadaire, est plus agissante qu'une dose faible, même si on la répète tous les jours, de façon que la dose hebdomadaire injectée soit identique dans les deux cas.

2° Que l'aurothérapie a une action excitatrice sur le tissu conjonctif. Bien qu'il n'entre pas dans le cadre de notre travail de démontrer ce fait, l'examen d'une seule de nos rates suffit pour prendre sur le vif l'importance de ce phénomène, qui se traduit non seulement par une fibrose intense, par formation de tissu conjonctif adulte, mais encore par une macrophagie importante, dont la monocytose sanguine est le reflet, témoignant d'une activité particulière du système réticulo-endothélial.

CHAPITRE II

MODIFICATIONS LEUCOCYTAIRES CHEZ LES TUBERCULEUX

Notre étude porte sur 16 malades en cours de traitement aurique. Un seul n'a pas été suivi dès le début. Des sédimentations répétées ont été pratiquées chez 11 d'entre eux (appareil de Westengreen). Il nous a paru intéressant d'en rapporter les résultats afin de pouvoir les comparer à ceux qui ont été fournis par les examens leucocytaires. Le mode d'administration du produit a été ainsi conduit :

7 malades ont été traités par la méthode de Capuani (injections quotidiennes de 5 cg. de Sanocrysine danoise par voie intramusculaire).

4 ont reçu 2 piqûres par semaine de 0 g. 10 d'Oléo-sanocrysine danoise par voie intramusculaire.

1 avait 3 injections par semaine du même produit à la même dose.

2 n'avaient qu'une injection par semaine de 0 g. 10 du même produit.

1 avait 0 g. 10 d'Allocrysine par voie intramusculaire tous les 15 jours.

1 ne reçut qu'une seule piqûre de Sanocrysine danoise par voie intraveineuse.

Nous le conservons pour l'étude des réactions immédiates qu'il a présentées.

Les doses totales administrées sont consignées dans chaque observation. Ces dernières s'accompagnent d'un bref commentaire clinique sur la forme du cas traité, l'état du malade avant le début de la cure, les résultats obtenus.

OBSERVATION I.

Mme B...

Forme ambo-latérale, à tendance sclérogène, excavée dans la région périhilaire droite, peu évolutive, infectante. Atteinte simultanée du larynx.

Aurothérapie par la méthode de Capuani.

Du 7 février au 21 juin, date de sa sortie, 88 fois 0 g. 05 = 4 g. 40.

Stabilisation, prise de poids, grosse diminution des signes cliniques.

Radiologiquement : disparition de la caverne et des images agglomérées remplacées par une obscurité diffuse des deux plages pulmonaires.

Cicatrisation des lésions laryngées.

Continue son traitement par l'or à domicile au rythme d'une injection tous les deux jours. La bacilloscopie est encore légèrement positive.

Constatations hématologiques. — Avant le début du traitement : leucocytose, polynucléose, monocytose. Image d'Arneth fortement déviée vers la gauche. Signe de Velez fortement positif.

Réactions immédiates. — Les deux fois où elles ont été suivies, elles se traduisent par une leucocytose progressivement croissante et décroissante atteignant son acmé vers la 6^e heure. Polynucléose, éosinophilie. Baisse simultanée du taux des éléments mononucléés. Réaction myéloïde au premier examen, chute de l'indice nucléaire et du signe de Velez coïncidant avec la poussée neutrophile.

Résultats éloignés :

1^o Monocytose importante et durable.

2^o Un premier stade caractérisé par la diminution du nombre des leucocytes et du taux des neutrophiles. Un deuxième stade de leucocytose légère sans modification du taux des neutrophiles, qui est à peu près normal.

3^o Eosinophilie assez importante coïncidant avec l'augmentation du nombre des leucocytes.

TABLEAU DE L'OBSERVATION I

DATES	LEUCO.	POLY.	MYÉL.	ÉOSINO.	BASO.	LYMPH.	G. M.	M. M.	IND. NUCL.	SIGN. DE VILZ	SÉDIMENTATION
		%	%	%	%	%	%	%			
7 février 1935.....	10 800	78,58	0	1,56	0	43,38	5,51	0,78	467	+	69
9 février	11.200	74,32	2,20	4,47	0	17,64	5,14	2,20	155	+	75
25 février :											
Avant injection.....	7 300	53,67	0	4,12	0	22,03	9,06	14,12	174	+	55
1/2 heure après.....	7.100	63,05	0,13	3,18	0	19,74	7	6,36	467	+	64
3 heures après.....	13 600	63,33	3,33	3,33	0	20	8,66	4,33	468	+	75
6 heures après.....	12 400	65,05	4,89	4,49	0,79	18,88	2,79	3,49	171	+	67
24 heures après.....	10 100	77,34	0,78	1,56	0	9,36	4,68	6,25	472	+	70
48 heures après.....	8 000	62,06	0	2,06	0	15,86	8,93	11,03	171	+	33
13 avril.....	5.600	63,33	1,96	3,26	0	17,64	9,15	4,58	216	+	39
16 mai :											
Avant injection.....	5.200	70,71	0,71	4,42	0	6,42	11,42	9,28	198	+	39
2 heures après.....	5.600	61,25	1,25	6,24	0	16,87	11,25	3,12	181	+	59
5 heures après.....	12 800	75	0	4,51	0	15,53	5,26	4,50	176	+	69
8 heures après.....	8.800	76,15	0,76	3,07	0	10,76	5,38	3,94	188	+	29
24 heures après.....	10 800	75,18	0	0,75	0	17,29	4,51	2,26	193	+	50
48 heures après.....	6.400	74,62	0	3,73	0	4,47	10,47	6,71	192	+	61
24 mai.....	7.200	69,16	0	6,16	0	13,43	4,18	4,79	249	+	33
1er juin.....	12.000	66,21	1,35	7,43	0	10,84	8,10	5,41	230	+	25
6 juin.....	14.200	58,5	—	6,7	0,6	8,15	12,2	12,2	233	+	37
15 juin.....	12.000	66,89	0,68	5,40	0	3,37	12,83	10,84	231	+	9
21 juin.....	12.400	60,97	0	7,92	0	8,17	10,97	11,58	253	—	7
22 juin.....											
29 mars.....											
1 heure.....											50
2 heures.....											84
24 heures.....											115
5 septembre.											
1 heure.....											44
2 heures.....											72
24 heures.....											127

N. B. — Entre le 13 avril et le 16 mai, interruption du traitement pour poussée grippale.

4° Ascension importante et progressive de l'indice nucléaire qui avait atteint un chiffre normal au moment de son départ. Signe de Velez à ce moment inversé.

Le temps de sédimentation, par contre, ne s'est pas sensiblement ralenti; il est encore nettement accéléré.

A noter qu'à la suite d'interruption du traitement pendant un mois, le taux des neutrophiles s'était élevé.

OBSERVATION II.

L...

Lobite supérieure gauche ulcérée, ensemencement important de la moitié supérieure droite. Forme légèrement fébrile avec bon état général.

Aurothérapie par la méthode de Capuani.

Du 25 mars au 5 septembre, 104 injections à 0 g. 05=5 g. 20 de Sanocrysine danoise de Mollgart.

La température baisse et oscille légèrement entre 37 et 37°5.

Localement, nettoyage radiologique à droite, tendance au fibrothorax à gauche; la caverne persiste. Bacilloscopie encore positive.

Constatations hématologiques. — Avant le début du traitement : Leucopénie, monocytose, absence d'éosinophiles.

Réactions immédiates. — Augmentation légère du nombre des leucocytes, polynucléose. Neutrophilie avec légère réaction myéloïde. Apparition d'éosinophiles. Baisse légère de l'indice nucléaire à la 3^e heure.

Résultats éloignés : Leucocytose, augmentation du taux des monocytes, éosinophilie légère.

Ascension importante de l'indice nucléaire. Il est encore à un taux inférieur à la normale. Signe de Velez moins fortement positif.

Amélioration du temps de sédimentation des hématies, encore accéléré toutefois.

L'ensemble de ces constatations, qui concordent d'ailleurs, témoigne d'une amélioration, mais non d'une guérison, les lésions évolutives, s'étant stabilisées, mais ne s'étant pas cicatrisées à gauche.

TABLEAU DE L'OBSERVATION II

DATES	LEUCO.	POLY.	MYÉLO.	ÉOSINO.	BASO.	LYMPH.		G. M.	M. M.	IND. NUCL.	SIGNE DE VELEZ	SÉDIMENTATION
						%	%	%	%			
25 mars :												
Avant injection.....	4.800	66,21	1,35	0	0	16,21	8,77	7,43	468	+ 79		
3 heures après.....	6 000	73,94	3,07	1,53	0	9,23	10	2,33	433	+ 78		
6 heures après.....	3.600	66,22	0	1,98	0	19,20	11,92	0,66	168	+ 81		
24 heures après.....	4.800	73,59	3,14	1,57	0	7,87	8,96	3,14	166	+ 80		
12 avril.....	8 400	63,22	1,29	1,29	0	23,22	7,09	3,87	161	+ 59		1 heure... 84
2 mai.....	10.200	68,03	—	2,72	0	11,56	10,88	6,80	176	+ 59		2 heures... 105
9 mai.....	13 600	69,93	0	2,79	2,99	4,89	12,38	7,69	184	+ 49		24 heures... 114
21 mai.....	8.000	59,63	0,60	2,46	0,60	14,45	13,85	8,43	196	+ 48		
1 ^{er} juin.....	14 800	65,7	—	3,3	—	5,5	11	14,5	210	—		
8 juin... ..	13.600	63,06	0,63	3,19	0,63	14,01	12,10	5,73	192	+ 65		
22 juin.....	13.600	72,26	0	3,64	0	14,59	18,75	0	202	+ 58		
29 juin	14.400	70,92	0	3,61	0	5,67	14,12	5,67	203	+ 53		
5 septembre.....	11 600	59,00	0,5	1,88	0	26,80	11,90	0	219	+ 33		1 heure... 48
												2 heures... 85
												24 heures... 120
												1 heure... 50
												2 heures... 81
												24 heures... 130

OBSERVATION III.

Aig...

Tuberculose chronique peu infectante, unilatérale, excavée, localisée dans la région juxta-hilaire droite.

Traitement par la méthode de Capuani du 21 mars au 3 août 1935.

Quantité totale de Sanoerysine injectée : 100 piqûres de 0 g. 05 = 5 grammes.

A la sortie, cicatrisation de la spélunque, bacilloscopie négative. Prise de poids : 4 kg. 500.

Constatactions hématologiques. — Avant le début du traitement : Leucopénie, monocytose.

Réactions immédiates. — Ayant donné une première fois des résultats contradictoires, se caractérisent au deuxième examen par de la leucopénie avec baisse du taux des neutrophiles, de l'éosinophilie. L'indice nucléaire ne bouge pas.

Modifications tardives. — Surtout manifestes à partir du deuxième mois, se traduisent par une leucocytose et une polynucléose légères. Le taux des monocytes s'est élevé. L'augmentation du taux des monocytes en valeur absolue est encore plus nette. Pas d'éosinophilie.

L'amélioration clinique s'est accompagnée d'une ascension progressive, de l'indice nucléaire. Le signe de Velez, qui est encore anormal, a baissé. Ces résultats concordent avec ceux de la sédimentation, qui est encore pathologique.

OBSERVATION IV.

Sim...

Forme ambo-latérale, anatomiquement très étendue et ulcérée au sommet gauche, pas très évolutive, mais atteinte profonde de l'état général.

Aurothérapie par la méthode de Capuani.

Du 8 avril au 9 juillet : 67 injections de 0 g. 05 = 3 g. 35.

TABLEAU DE L'OBSERVATION IV.

DATES	LEUCO.	POLY.	MYÉLO.	ÉOSIN.	BASO.	LYMPH.	G. M.	M. M.	IND. NUCL.	SIGNE DE VELEZ	SÉDIMENTATION
		%	%	%	%	%	%	%			
8 avril :											1 heure 70 2 heures ... 116 24 heures ... 126
Avant injection	5.600	48,07	0	2,49	0	12,50	14,63	26,86	177	+ 78	8 avril.....
4 heures après	11.200	59,63	0,60	1,80	0,60	27,71	4,21	5,42	157	+ 77	
7 heures après	10.400	56,92	1,14	1,14	1,14	31,60	6,32	2,30	157	+ 76	
9 heures après ...	8.200	53,5	0,5	3	1	30	5	5	166	+ 79	
24 heures après	4.000	35,30	0,56	2,29	0	34,63	3,91	3,33	168	+ 83	
29 avril ..	5.600	51,30	1,04	3,14	0,54	33,60	8,37	3,14	169	+ 69	
20 mai	9.600	59,28	0,59	0	0	40,48	10,77	19,15	205	+ 51	
28 mai	13.600	60,00	0,60	2,42	0	21,80	7,27	7,87	212	+ 33	
6 juin	12.400	63,35	0	0	0	15,03	11,11	8,49	207	+ 47	
20 juin	8.200	63,80	0,54	1,63	0,54	17,93	14,67	10,86	220	+ 29	
27 juin	13.600	62,50	0	1,87	0	15,62	14,37	5,62	228	+ 23	
9 juillet	9.600	70,42	0	0	0	9,15	12,66	7,74	220	+ 29	1 heure 33 2 heures ... 95 24 heures ... 114

Amélioration nette, apyrexie, prise de poids. Les signes cliniques et radiologiques persistent encore étendus, mais évoluent vers la fibrose.

Bacilloscopie positive.

On a affaire à une stabilisation et non à une régression des lésions.

Constatations hématologiques. — Avant le début du traitement : Leucopénie et neutropénie légère, monocytose importante.

Réactions immédiates. — Donnent une leucocytose précoce ayant régressé à la 9^e heure. A la 24^e heure, le nombre des leucocytes est au-dessous du nombre primitif. Augmentation légère du taux des leucocytes et réaction myéloïde. Chute parallèle de l'indice nucléaire. Diminution importante des monocytes bien que le taux n'ait guère changé en valeur absolue.

Réactions tardives. — Se traduisent surtout par une leucocytose constante ayant apparu un mois et demi après le début du traitement; une augmentation du taux des neutrophiles, qui ne dépasse les chiffres normaux qu'au dernier examen. Modification peu importante du taux des monocytes; leur nombre a toutefois augmenté en valeur absolue. Pas d'éosinophilie.

Amélioration, sans qu'il y ait retour à la normale, de l'indice nucléaire, du signe de Velez et du temps de sédimentation.

Tout concorde pour témoigner d'une amélioration, mais non d'une guérison.

OBSERVATION V.

Rued...

Poussée évolutive du côté gauche chez une malade ayant présenté une forme pleuro-pulmonaire droite excavée à la base et traitée avec succès par la phrénicectomie. L'autre sommet n'était pas indemne.

Aurothérapie par la méthode de Capuani : 53 fois 0 g. 05 = 2 g. 65 du 11 juin au 7 septembre.

Arrêt de la poussée évolutive; prise de poids; stabilisation des lésions, qui persistent.

Bacilloscopie positive.

Constatations hématologiques. — Avant le début de tout traitement : leucocytose importante, neutropénie, monocytose importante, indice nucléaire assez bas, signe de Velez positif.

Réactions immédiates. — Augmentation du nombre des leucocytes constatée aux six premières heures, diminution à la 24^e heure. Retour à la normale au 2^e jour. Augmentation du taux des polynucléaires avec légère réaction myéloïde au moment où celle-ci est la plus évidente. Chute légère du taux des monocytes. Chute simultanée de l'indice nucléaire tandis que le signe de Velez s'accroît.

Modifications tardives. — Chute importante de la leucocytose, les poussées leucocytaires persistant encore au moment des règles. Neutrophilie relative. Le taux des monocytes n'a guère varié. Légère éosinophilie constatée aux examens du 25 juin et du 3 juillet. Ascension de l'indice nucléaire. Amélioration du signe de Velez. Ils sont encore pathologiques. La vitesse de sédimentation n'a pas varié.

OBSERVATION VI.

Duth...

Forme ambo-latérale fibreuse, excavée à gauche. Laryngite tuberculeuse récente. Température à 39°5 le soir.

Traitement : Aurothérapie par la méthode de Capuani.

Dose totale injectée : 57 piqûres de Sanocrysine à 0 g. 05 = 2 g. 85 du 17 mai au 1^{er} septembre 1935.

Interruption du traitement du 15 juillet au 15 août, la malade, ayant présenté à cette époque une éruption aurique du type eczémateux, très prurigineuse, localisée aux avant-bras et aux jambes.

Actuellement : Apyrexie. Prise de poids : 10 kg. Cicatrisation des lésions laryngées. Régression des lésions droites, persistance des lésions gauches.

Expectoration moins importante, encore fortement bacillifère.

Constatations hématologiques. — Avant le début du traitement : Polynucléose légère, indice nucléaire bas, signe de Velez positif.

Réactions immédiates. — Leucocytose, surtout manifeste à la 6^e heure, puis leucopénie à la 24^e heure. Polynucléose neutrophile

TABLEAU DE L'OBSERVATION VI

DATES	LEUCO.	POLY.	MYÉLO.	ÉOSINO.	BASO.	LYMPH.	G. M.	M. M.	IND. NUCL.	SIGNE DE VELEZ	SÉDIMENTATION
		%	%	%	%	%	%	%			
17 mai 1935:											
Avant injection.....	7.000	72,46	0	1,44	0	21,01	2,17	2,89	164	+ 59	17 mai..... 1 heure.... 76 2 heures... 118 24 heures... 127
3 h. 1/2 après.....	9.800	75,47	0,76	0	0,76	42,97	9,92	0	142	+ 85	
5 h. 1/2 après.....	12.800	70	0,60	2,42	0	7,69	4,24	13,03	148	+ 84	
24 heures après.....	4.600	72,26	0,72	2,18	0	46,78	7,29	0,72	151	+ 73	
3 jours après.....	9.200	68,57	2,85	0,71	0	15,71	41,42	0,71	156	+ 67	
28 mai.....	18.000	60	0,60	4,84	0,60	43,33	12,72	7,87	154	+ 75	
6 juin.....	11.600	64,62	0	3,08	0	47,90	8,64	6,64	176	+ 55	
13 juin.....	14.800	69,93	0	7,09	1,39	2,79	4,89	11,88	178	+ 76	
20 juin.....	13.600	59,28	0,59	6,58	0	17,36	5,98	10,17	196	+ 52	
27 juin.....	9.800	34,39	0,54	4,49	0	17,03	14,28	9,34	202	+ 49	
4 juillet.....	8.800	59,17	0	8,40	0	7,63	10,05	14,79	223	+ 30	
17 juillet.....	12.400	72,46	0	3,62	0	8,69	6,32	8,60	207	+ 51	17 juillet.... 1 heure.... 60 2 heures... 85 24 heures... 125
29 juillet.....	9.200	58,47	1,75	3,50	0	13,45	9,94	12,86	211	+ 74	
1 ^{er} septembre.....	8.800	53	0,53	6,10	0	23,53	10	2,80	225	+ 33	1 ^{er} septembre 1 heure.... 27 2 heures... 60 24 heures... 120

légère et réaction myéloïde. Chute de l'indice nucléaire. Accentuation du signe de Velez. Monocytose immédiate.

Modifications tardives. — Se traduisent par une monocytose précoce apparaissant au 11^e jour du traitement; elle est surtout marquée du 28 mai au 20 juin. A part l'examen du 17 juillet, qui coïncide avec l'apparition des complications cutanées où l'on constate de la polynucléose s'accompagnant d'ailleurs d'une chute de l'indice nucléaire, le taux des neutrophiles a baissé sensiblement. Monocytose, éosinophilie.

Ascension très importante de l'indice nucléaire. Le signe de Velez s'est abaissé. Grosse amélioration de la sédimentation, qui est encore pathologique.

OBSERVATION VII.

Tey...

Premier séjour en 1934. Tuberculose ambo-latérale avec excavation importante du sommet droit; à gauche, plaque importante d'ensemencement apical du volume d'une orange de type lobulite avec péri-lobulite.

Aurothérapie. Sort très améliorée, les lésions gauches ont régressé, la spéléunque droite persiste, tendance à l'attraction du médiastin de ce côté. Bacilloscopie encore positive.

Deuxième séjour (avril-mai 1935). Gros amaigrissement. Poussée évolutive avec excavation du sommet gauche. Pelvipéritonite. Température, 39°5 le soir.

Essai d'aurothérapie par la méthode de Capuani, mal tolérée.

Dose totale : 20 fois 0 g. 05 = 1 g. Aggravation rapide d'un état déjà précaire au point de vue général plutôt qu'au point de vue local. Exitus.

Constatations hématologiques. — Avant tout traitement : Polynucléose avec monocytose légère. Indice nucléaire bas. Signe de Velez positif.

Réactions immédiates. — Leucocytose légère, polynucléose, chute de l'indice nucléaire, poussée monocyttaire à la 8^e heure.

TABLEAU DE L'OBSERVATION VII

DATES	LEUCO.	POLY.	MYÉLO.	ÉOSINO.	BASO.	LYMPH.	G. M.	M. M.	IND. NUCL.	SIGNE DE VÉLIZ	SÉDIMENTATION
8 avril 1935 :											
Avant injection.....	6.000	70,92	0	0,70	0	47,73	4,25	6,38	474	+	1 heure... 27
4 h. 1/2 après.....	7.600	84,30	0	0	0	9,75	3,25	5,69	168	+	2 heures... 57
7 h. 1/2 après.....	9.400	73,43	1,49	0,74	0	40,44	9,70	4,47	462	+	24 heures... 114
24 heures après.....	7.200	78,74	0	4,35	0	7,08	5,51	7,08	460	+	
9 mai.....	16.400	84,61	0,85	0	0	4,70	7,69	5,12	464	+	
18 mai.....	11.800	89,25	0	0	0	4,46	4,46	4,78	167	+	
25 mai.....	5.600	82,54	0	0	0	3,30	6,61	7,43	453	+	1 heure... 95
											2 heures... 418
											24 heures... 122

TABLEAU DE L'OBSERVATION VIII

DATES	LEUCO.	POLY.	MYÉLO.	ÉOSINO.	BASO.	LYMPH.	G. M.	M. M.	IND. NUCL.	SIGNE DE VÉLIZ	SÉDIMENTATION
10 mai 1935 :											
Avant injection.....	5.200	63,63	4,29	4,29	0	12,98	10,38	10,38	225		1 heure... 60
3 heures après.....	12.000	76,04	4,55	3,10	0	43,17	3,87	2,32	203	+	2 heures... 140
6 heures après.....	10.800	70,42	0	4,28	0	12,85	5	7,14	225	+	24 heures... 130
24 heures après.....	5.600	66,88	0,67	1,35	0	44,86	8,09	8,09	204	+	1 heure... 46
48 heures après.....	5.200	66,21	4,35	4,86	0	16,21	8,77	2,70	205	+	2 heures... 83
24 mai.....	8.000	65,35	0	2,61	0	22,22	5,88	3,92	215	+	24 heures... 116
28 mai.....	9.600	67	0	4	0	20,6	7,3	4,1	205	+	

Constatations ultérieures. — Leucocytose importante ayant augmenté progressivement; polynucléose. Chute de l'indice nucléaire. Aggravation du signe de Velez. Accélération parallèle du temps de sédimentation.

OBSERVATION VIII.

Truch...

Forme pleuro-pulmonaire droite localisée juste au-dessus de la petite scissure droite qui est visible radiologiquement en position de Douhr; forme légèrement fébrile et évolutive.

Aurothérapie : Deux piqûres hebdomadaires de 0 g. 10 d'Oléo-Sanocrysine, du 26 février au 27 mai : 24 injections de 0 g. 10 = 2 g. 40.

Légère amélioration dès le premier mois se traduisant par une prise notable de poids et par la stabilisation de la température au voisinage de 37°. Nouvelle poussée en mai aboutissant à l'ulcération de la zone sus-scissurale du lobe supérieur droit.

L'évolution des lésions qui s'est faite à bas bruit n'a pas été influencée par la cure aurique. Une phrénicectomie lui avait été proposée à sa sortie du service.

Constatations hématologiques. — Réactions immédiates étudiées au cours du traitement : Leucocytose constatée dès les 6 premières heures. Polynucléose et éosinophilie légère. Baisse du taux des monocytes. Retour aux valeurs primitives dès la 24^e heure. L'indice nucléaire et le signe de Velez ont présenté des modifications défiant toute description. La formule leucocytaire n'a pas varié aux différents examens; augmentation du nombre des leucocytes.

Malgré le peu d'examens, on constate une chute légère de l'indice nucléaire et du signe de Velez, qui traduisent la poussée évolutive. Le taux de sédimentation s'est ralenti, mais ne donne aucun renseignement sur l'évolutivité de nos lésions au départ de la malade. Il est possible qu'il eût été encore plus ralenti si l'examen avait été pratiqué avant la dernière poussée.

OBSERVATION IX.

Vid...

En octobre 1934 : Lobite supérieure droite ulcérée, légèrement évolutive, traitée par le pneumothorax artificiel. On l'abandonne parce que contro-électif, et compliqué par une réaction liquidienne qui entraîne la symphyse : Thoraco refusée.

Aurothérapie du 25 février au 17 juin. Conduite du traitement : 2 piqûres de 0 g. 10 d'Oléo-Sanocrysiné hebdomadaire. Dose totale : 28 piqûres à 0 g. 10 = 2 g. 80.

On interrompt le traitement, qui s'avère inefficace et peut être nuisible (poussée évolutive ayant débuté à la fin de mai avec ensemenement du côté opposé).

DATES	LEUCO	POLY	MYÉLO	ÉOSINO	BASO	LYMPHO	G. MONO	M. MO O	IND. NUCL.	S. DE VELEZ
25 février 1935:		%	%	%	%	%	%	%		
Avant inject.	8.000	72,38	2,23	0	0	17,15	8,20	0	153	+ 72
1 ^{er} avril :										
Avant inject	5.800	65,35	0	0	0	7,84	9,80	16,99	161	+ 63
3 h. après..	8.200	78,12	0	0	0	4,68	7,81	9,37	166	+ 60
6 h. après..	10.800	76,33	0	0,74	0	19,84	1	2,05	162	+ 68
24 h. après..	9.200	81,30	0	0	0	17,07	1	0,62	165	+ 71
40 h. après..	5.600	62,89	0	1,25	0	21,38	11,32	3,14	168	+ 67
13 mai.....	5.600	77,33	0,74	0,74	0	16,29	5,85	2,93	169	+ 67
3 juin.....	20.000	69,93	0	1,39	0	4,19	16,78	7,63	154	+ 79
4 juin.....	20.000	71,94	0	0,71	0	5,75	10,79	10,79	149	+ 83
12 juin.....	17.200	85,47	0	0,85	0	4,27	5,12	4,27	137	+ 95
17 juin.....	15.600	78,57	0,76	0,76	0,76	9,16	6,87	5,34	143	+ 89
6 juillet....	11.100	75,38	0,76	3,07	0	8,46	5,35	6,14	175	+ 63

Données hématologiques. — Avant le début du traitement : Polynucléose et monocytose.

Réactions immédiates. — Leucocytose ayant atteint son acmé à la 6^e heure, lentement régressive, ayant disparu au 2^e jour. Polynucléose. Grosse diminution du taux des monocytes. L'indice nucléaire et le signe de Velez n'ont jamais varié. Modifications peu appréciables avant la poussée évolutive, à part une diminution légère du nombre des leucocytes. Leucocytose, monocytose, polynucléose, chute de l'indice nucléaire, accentuation du signe de

Velez, coïncident avec la poussée évolutive en voie de régression une semaine après l'interruption du traitement. Ces modifications peuvent être indépendantes de l'aurothérapie et être imputables à la poussée évolutive seule.

OBSERVATION X.

Bou...

Fibro-thorax gauche largement ulcéré, très fébrile; expectoration fortement positive. Thoracoplastie en deux temps; très bon collapsus et disparition radiologique de la caverne.

Traitement préalable en 1934 : Crisalbine intraveineuse (2 g.). Reprise de l'aurothérapie à la suite de l'opération, la fièvre et l'expectoration n'ayant pas encore disparu complètement.

Mode de traitement : 0 g. 10 d'Oléo-Sanocrysine deux fois par semaine, du 8 mai au 22 août 1935.

Dose totale : 26 piqûres à 0 g. 10 = 2 g. 60. A la fin du traitement : apyrexie, expectoration à peu près tarie, encore légèrement bacillifère à l'homogénéisation.

Prise de poids : 4 kg.

Constatations hématologiques. — Avant le début du traitement : Eosinophilie.

Réactions immédiates. — Leucocytose légère et fugace, suivie de leucopénie encore constatée au 2^e jour. Eosinophilie. Chute de l'indice nucléaire. Augmentation du signe de Velez coïncidant avec le moment où la leucocytose a été la plus élevée.

Manifestations tardives. — Leucocytose légère, monocytose, éosinophilie très marquée, mais temporaire; au moment du départ de la malade, leur taux est à peu près ce qu'il était au début du traitement. Ascension rapide de l'indice nucléaire; amélioration du signe de Velez, qui est encore pathologique, coïncidant avec le retour à la normale de la sédimentation.

Sans doute, la thoracoplastie est-elle la cause première de l'amélioration constatée. Il y a lieu de souligner toutefois les bienfaits de l'aurothérapie postopératoire, alors qu'auparavant un premier traitement très important avait été inopérant.

TABLEAU DE L'OBSERVATION X

DATES	LEUCO	POLY	MYÉLO	ÉOSINO	BASO	LYMPH.	G. M	M. M	C. DET.	IND. NUC.	S. DE V.	SÉMENTATION
		%	%	%	%	%	%	%	%			
9 mai 1933 :												
Avant injection	6.000	62,26	0,62	6,28	0	15,09	3,77	11,94	—	203	+ 36	
2 heures après	8.800	56,44	0	2,20	0	30,72	3,91	7,20	—	201	+ 49	
6 heures après	10.400	65,43	0,65	5,26	0	16,44	7,23	5,26	—	189	+ 47	
8 heures après	5.200	59,75	1,21	12,49	0	14,02	5,48	7,31	—	198	+ 33	
24 heures après	4.800	54,91	2,89	12,74	0	16,18	6,35	6,93	—	203	+ 44	
48 heures après	4.800	75,59	3,44	5,51	0	8,66	5,51	1,57	—	200	+ 35	
												1 heure. 47 10 mai... } 2 heures. 37 24 heures. 95
24 mai	6.000	43,72	2,79	4,18	0	10,69	22,32	16,21	—	203	+ 23	
3 juin	7.200	71,11	0,61	6,78	0,61	21,60	3,70	5,55	—	209	+ 31	
11 juin	13.200	66,22	1,35	7,43	0	10,43	8,40	6,08	0,67	223	+ 27	
17 juin	8.800	58,89	0,59	14,30	0,59	9,46	5,91	10,65	—	240	+ 17	
1er juillet	9.600	53,76	0	13,97	0	10,75	10,75	10,75	—	236	+ 19	
												1 heure. 25 8 juillet.. } 2 heures. 55 24 heures. 105
12 juillet	8.000	56,7	0	12,2	0	11,2	9,1	10,8	—	238	+ 16	
5 août	4.800	62,11	0	9,31	0	18,63	6,83	3,40	—	241	+ 15	
												1 heure. 8 22 août.. } 2 heures. 20 24 heures. 72

TABLEAU DE L'OBSERVATION XI

DATES	LEUCO.	POLY.	MYÉLO.	ÉOSIN.	BASO.	LYMPH.	G. M.	M. M.	C. DE T.	IND. N.	SIGNE DE VELLE	SÉDIMENTATION
29 avril 1933 :		%	%	%	%	%	%	%	%			
Avant injection.....	5.600	66,22	0	3,31	0	43,90	8,60	7,94	—	204	+ 33	
3 heures après.....	11.000	56,89	0,57	1,14	0,57	27,58	8,62	4,59	—	191	+ 59	
6 heures après.....	10.000	52,43	1,52	2,70	0,54	26,48	8,64	7,02	—	188	+ 47	
24 heures après....	2.800	52,17	2,17	1,08	0	10,86	11,73	21,95	—	195	+ 31	
48 heures après.....	6.000	52,15	1,61	1,61	0,53	27,41	11,29	5,37	—	195	+ 35	8 mai.. 4 heure... 51 2 heures.. 89 24 heures.. 121
24 mai.....	12.400	69,44	0	3,47	0	43,88	3,47	8,33	1,38	200	+ 33	
31 mai.....	12.000	55,86	0	2,23	0	45,64	9,45	16,75	—	176	+ 61	7 juin.. 1 heure... 33 2 heures.. 82 24 heures.. 120
7 juin.....	16.800	65,33	1,33	0,66	0	10	6	16,66	—	180	+ 71	

OBSERVATION XI.

Met...

Abcès froid pleural gauche, suite de pneumothorax. Ensemencement contro-latéral datant déjà d'un an sans ulcération. Température, 38° le soir.

Aurothérapie en 1934 (2 g. d'Allocrysine en 10 piqûres). Le traitement a été abandonné parce que non toléré (vomissements, poussées thermiques).

Reprise du traitement. Mode d'injection : 0 g. 10 d'Oléo-Sanocrysine deux fois par semaine, cette fois-ci bien supporté. Dose totale : 8 fois 0 g. 10 = 0 g. 80.

Sort au bout d'un mois non améliorée.

Constatations hématologiques. — Avant tout traitement : leucopénie, éosinophilie légère, monocytose.

Réactions immédiates. — Leucocytose pendant les 6 premières heures. A la 24^e heure, leucopénie marquée; retour à la valeur primitive au 2^e jour. Mononucléose légère; chute légère de l'indice nucléaire et accentuation du signe de Velez au moment de la poussée leucocytaire.

Modifications éloignées. — Leucocytose. Chute de l'indice nucléaire, accentuation du signe de Velez; il y a donc discordance avec la sédimentation, qui tend à s'améliorer. Remarquons la leucocytose progressive qui pourrait expliquer à elle seule les constatations précédentes.

OBSERVATION XII.

Bo...

A son entrée, en 1934, tuberculose unilatérale gauche ulcérée, peu infectante, traitée par le pneumothorax artificiel, puis par l'aurothérapie. (Allocrysine hebdomadaire : 10 piqûres de 0 g. 10 d'août à novembre 1934 = 1 g.).

Réaction liquidienne en août 1934; symphyse. Abandon du pneumothorax et apparition simultanée d'une spéléunquie sous-claviculaire droite légèrement infectante.

TABLEAU DE L'OBSERVATION XII

DATES	LEUCO	POLY	MYÉLO	ÉOSINO	BASO	LYMPH.	G. M.	M. M.	INDICE NUCL.	SIGNÉ DE VILLZ	SÉDIMENTATION
28 janvier 1935.....	10 400	70	0	6,2	0	7	9,8	7	172	+ 63	28 janvier. { 1 heure.. 21 2 heures. 46 24 heures. 410
2 février.....	9 000	60,38	4,54	3,89	0	25,97	4,54	0,67	177	+ 44	
4 février.....	8 800	60,23	3,90	5,85	0	22,43	5,85	1,95	166	+ 43	
9 février.....	8 600	66,18	5,75	8,64	0	15,82	2,15	1,42	172	+ 47	
16 février : Avant injection.....	7 400	65,97	3,40	2,08	0	22,91	4,16	1,38	174	+ 37	
1/2 heure après.....	7 200	84,91	2,28	5,71	0	34,28	8,28	0,57	177	+ 53	
3 heures après.....	11 800	81,95	3,91	5,58	0,58	32,96	4,46	0,63	184	+ 55	
12 heures après.....	8 800	67,62	4,30	5,03	0	19,42	1,39	2,45	178	+ 46	
24 heures après.....	7 600	71,01	1,44	5,07	3	16,66	2,10	3,62	195	+ 56	
11 mars : Avant injection.....	7 000	68,75	0,69	3,47	0,69	15,97	6,98	3,47	178	+ 55	
2 heures après.....	8 800	62,65	0,63	4,43	0,63	18,43	5,69	7,59	162	+ 79	
6 heures après.....	10 400	56,89	0,57	3,44	0,57	21,83	5,17	11,49	183	+ 61	
9 heures après.....	9 600	51	0	7	0	32	10	1	177	+ 64	
24 heures après.....	7 800	75	0,75	3,78	0	13,63	3,78	3,03	182	+ 47	29 mars... { 1 heure.. 20 2 heures. 46 24 heures. 81
48 heures après.....	7 000	84,74	0	1,69	0	1,69	7,62	4,23	174	+ 53	
12 avril.....	6 800	60,60	0	1,84	0	13,33	15,75	8,48	205	+ 41	
6 mai.....	5 000	53,88	1,66	6,66	0	11,11	18,33	8,33	200	+ 51	
17 mai.....	6 400	65,77	0,67	8,03	0,67	15,43	3,53	6,04	204	+ 31	
3 juin.....	12 400	55,55	0	4,45	0,65	15,55	11,15	12	215	+ 34	
12 juin.....	10 800	64,70	0,65	6,53	0	6,53	3,92	17,64	213	+ 46	
17 juin.....	12 000	63,69	0	8,28	1,27	10,19	8,59	7,64	204	+ 39	
1 ^{er} juillet.....	10 600	57,14	0	7,42	1,14	12	11,42	40,83	241	+ 9	8 juillet.. { 1 heure.. 7 2 heures. 24 24 heures. 80

Reprise de l'aurothérapie le 20 janvier 1935. Mode de traitement : 0 g. 10 d'Oléo-Sanocrysine trois fois par semaine du 28 janvier au 1^{er} juillet 1935. 38 injections = 3 g. 80.

A la fin du traitement : apyrexie; cicatrisation de la spélunque. Bacilloscopie encore faiblement positive à l'homogénéisation. Prise de poids : 4 kg.

Constatactions hématologiques. — Avant le début du traitement : Leucocytose et polynucléose légères, éosinophilie, monocytose. Indice nucléaire bas. Signe de Velez positif.

Réactions immédiates. — Etudiées deux fois en cours de traitement, elles donnent une leucocytose immédiate légère, régressant lentement, ayant disparu au deuxième jour. Mononucléose légère. Modifications peu importantes de l'indice nucléaire et du signe de Velez.

Modifications tardives : Premier stade. — Chute de la leucocytose et de la polynucléose du début.

Deuxième stade. — Leucocytose légère, sans augmentation du taux des polynucléaires.

Augmentation du taux des monocytes. L'éosinophilie qui existait au début du traitement persiste.

Ascension importante et progressive de l'indice nucléaire. Amélioration très importante du signe de Velez, encore légèrement pathologique.

Retour à la normale de la sédimentation des hématies.

OBSERVATION XIII.

Cal...

Forme pleuro-parenchymateuse gauche. Ensemencement discret du sommet droit. Apyrexie. Bacilloscopie fortement positive.

Aurothérapie : Du 7 décembre 1934 au 21 janvier 1935 : piqûres hebdomadaires de 0 g. 10 d'Oléo-Sanocrysine.

Du 25 janvier au 14 mars 1935 : deux piqûres par semaine de 0 g. 10 de Sanocrysine.

Dose totale : 2 g. 80.

TABLEAU DE L'OBSERVATION XIII

DATES	LEUCO	POLY	MYÉLO	ÉOSINO	BASO	LYMPH	G. M.	M. M.	INDICE NUCL.	SIGNE DE VIRZ	SÉDIMENTATION
		%	%	%	%	%	%	%			
3 décembre.....	5.200	57,3	0,5	3	0	29,4	8,7	1	194	+ 40	3 décembre. { 1 heure.. 48 2 heures. 43 24 heures. 106
8 décembre.....	4.800	64	0	0,7	0	9	10,9	15,4	203	+ 47	
15 décembre.....	5.000	64	0,51	3,22	0	9,67	10,32	12,25	198	+ 34	
22 décembre.....	5.800	52,52	0,95	1,60	0	14,97	11,76	18,18	196	+ 35	
28 décembre.	6.600	72,76	0,72	1,45	0	11,67	8,75	5,10	192	+ 45	
12 janvier	6.400	55	1	1	0	18	13	13	202	+ 37	8 janvier ... { 1 heure.. 7 2 heures.. 46 24 heures. 64
25 janvier	5.800	64,43	0,92	3,26	0	15,68	8,49	7,18	214	+ 31	
26 janvier	7.000	64,33	0,59	4,54	1,29	15,58	8,44	5,19	201	+ 31	
4 février	5.200	65,57	0,64	3,97	0	17,88	4,73	7,28	206	+ 49	
5 février.....	5.000	69,27	0,16	4,86	0,69	13,88	8,33	2,77	215	+ 29	
14 février :											
Avant injection.....	4.800	71,53	1,45	5,03	,73	15,32	1,45	4,38	217	+ 29	
3 heures après	5.400	69,62	4,44	4,44	2,96	17,77	0	0,74	214	+ 17	
6 heures après	8.800	70,07	2,91	7,29	0,72	13,13	4,37	1,45	199	+ 47	
24 heures après	9.200	72,41	8,51	3,54	0,70	17,73	5,67	1,41	202	+ 37	
48 heures après	6.400	76,10	3,17	3,17	0	13,49	3,96	0	221	+ 29	14 mars { 1 heure.. 12 2 heures. 24 24 heures. 42

Prise de poids. Etat stationnaire au point de vue pulmonaire.
L'expectoration reste bacillifère.

Données hématologiques. — Avant le début du traitement :
Monocytose, éosinophilie légère.

Réactions immédiates suivies en cours de traitement. — Leucocytose légère et progressive, surtout appréciable à la 24^e heure, persistant au 2^e jour. Légère polynucléose. Réaction myéloïde. Chute de l'indice nucléaire. Acceptuation du signe de Velez au maximum de la poussée leucocytaire.

Il ne semble pas y avoir eu de modifications appréciables en cours de traitement.

Indice nucléaire, signe de Velez, temps de sédimentation, bien qu'améliorés, restent pathologiques.

La cure aurique ne semble pas avoir mieux agi que la cure sanatoriale seule.

OBSERVATION XIV.

Pess...

Sclérose apicale ambo-latérale apyrétique. Bacilloscopie positive.

Aurothérapie : une piqûre hebdomadaire de 0 g. 10 d'Oléo-Sanocrysine.

Dose totale du 3 mai au 26 juin : 8 fois 0 g. 10 = 0 g. 80.

Etat stationnaire.

DATES	LEUCO	POLY	MYÉLO	ÉOSINO	BASO	LYMPHO	G. MONO	M. MONO	IND. NUCL.	S. DE VELEZ
6 mai 1933 : Avant injection.....		%	%	%	%	%	%	%		
2 h. après..	7.000	63,93	0,58	1,93	0	16,12	12,90	4,51	198	+ 41
5 h. après..	8.000	63,81	1,97	4,60	0,65	17,10	7,89	3,94	191	+ 51
8 h. après..	7.000	62,82	1,28	1,92	0	30,12	3,90	0,64	189	+ 49
24 h. après..	8.400	65,12	2,05	2,01	0	16,10	4,63	10,06	192	+ 53
48 h. après..	4.000	66,66	1,36	0	0	9,52	1,36	18,36	195	+ 37
5 juin.....	7.100	64,05	1,30	2,61	0,65	12,41	6,53	12,41	196	+ 39
18 juin.....	7.800	54,14	1,10	3,86	0	9,94	12,70	18,23	215	+ 31
l'endemain, piqûre	4.800	31,42	0,41	1,25	0	33,98	11,71	19,77	233	+ 23
1 ^{er} juillet..	7.600	56,49	0	3,38	1,69	19,20	12,42	6,21	236	+ 21

Constatations hématologiques. — Avant tout traitement : monocytose.

Réactions immédiates. — Leucopénie à la 24^e heure. Légère poussée lymphocytaire; légère réaction myéloïde qui explique en partie la chute de l'indice nucléaire.

Pas de modification appréciable ni dans le nombre des leucocytes ni dans la formule, si ce n'est dans l'examen du 18 juin, fait par erreur au lendemain d'une injection, qui se traduit par de la leucopénie et une poussée lymphocytaire.

Ascension peu importante de l'indice nucléaire, que l'on peut attribuer à la cure sanatoriale seule. Le signe de Velez n'a pas varié.

OBSERVATION XV.

Be...

Forme pleuro-parenchymateuse du sommet droit, légèrement fébrile. Bacilloscopie positive.

Aurothérapie : Une injection de 0 g. 10 d'Allocrysine tous les 15 jours.

Dose totale du 12 mars 1934 au 12 avril 1935 : 36 fois 0 g. 10 = 3 g. 60.

Etat stationnaire.

DATES	LEUCO	POLY	MYÉLO	ÉOSINO	BASO	LYMPHO	G. MONO	M. MONO	IND. NUCL.	S. DE VELEZ
7 mars 1935 : Avant injection		%	%	%	%	%	%	%		
1 2 h. après.	8.000	71,23	0,71	0	0,71	6,47	10,07	10,79	200	+ 29
3 h. après.	8.750	79,01	1,40	0,70	0,70	11,97	9,15	7,04	178	+ 39
6 h. après..	10.400	79,40	1,33	1,43	0	10,49	10,07	3,75	181	+ 39
24 h. après	13.200	79,50	2,45	1,63	0	12,29	3,27	0,81	168	+ 47
48 h. après.	9.200	68,27	0,68	0,68	0	17,93	6,99	5,51	176	+ 43
13 avril . . .	9.200	83,05	1,69	0,84	0	9,32	5,08	0	203	+ 33
	7.800	88,49	0	0	0	1,76	4,42	5,30	206	+ 29

Données hématologiques. — Recueillies au cours du traitement.

Réactions immédiates. — Leucocytose maximum à la 6^e heure. Polynucléose; légère réaction myéloïde; chute parallèle de l'indice nucléaire.

Formule de tuberculose en état d'évolutivité; polynucléose neutrophile et monocytose.

L'indice nucléaire et le signe de Velez, qui sont pathologiques, n'ont pas varié.

Cette observation prouve que de faibles doses trop espacées ne donnent pas de modifications leucocytaires.

OBSERVATION XVI.

C... (Service de M. le Professeur Piéchaud).

Tuberculose fibro-caséuse ambo-latérale, excavée à gauche, très évolutive, très infectante.

Une piqûre de 0 g. 05 de Sanocrysine par voie intraveineuse.

Aggravation; localisation laryngée. Mort.

DATES	LEUCO	POLY	MYÉLO	ÉOSINO	BASO	LYMPHO	G. MONO	M. MONO	IND. NUCL.	S. DE VELEZ
5 mars 1935 :		%	%	%	%	%	%	%		
Avant infection	10.600	86,20	0	0	0	1,72	6,89	3,17	151	+ 73
1/2 h. après	12.800	86,20	0	0	0	6,03	6,89	0,86	150	+ 62
3 h. après	18.400	71,94	0	0,71	0,71	6,47	12,23	7,91	131	+ 93
6 h. après	20.000	86,20	0	0	0	3,44	4,31	6,03	130	+ 85
24 h. après	10.000	80,64	0	0,80	0	7,25	5,64	5,64	144	+ 91
48 h. après	10.000	68,02	0	0	0	10,88	9,32	10,36	146	+ 81

Données hématologiques. — Réactions immédiates intenses. Leucocytose. Polynucléose. Chute de l'indice nucléaire. Aggravation du signe de Velez.

Interprétation des résultats.

A. — RÉACTIONS IMMÉDIATES.

De la leucocytose fut constatée 14 fois d'une manière évidente. Dans un cas (obs. XIV), elle fut tellement minime et éphémère qu'on peut considérer la réaction comme quantitativement nulle. Une autre fois (obs. III) l'injection fut suivie de leucopénie. La réaction était donc inversée.

Lorsque constatée, cette leucocytose fut précoce, atteignit son plafond de la 3^e à la 7^e heure après l'injection déclenchante. Elle fut suivie de leucopénie dans 5 cas. Celle-ci apparut 4 fois à la 24^e heure, 1 fois à la 8^e heure. A la 48^e heure, les modifications quantitatives avaient disparu dans 8 cas; de la leucocytose persistait dans 5 cas. Une fois le nombre des leucocytes était inférieur au nombre primitif.

Les réactions ont été identiques aussi bien à la première piqûre qu'aux injections suivantes.

L'augmentation du nombre des leucocytes en fonction de la valeur initiale a varié entre 1.200 et 9.400 globules blancs. Dans une certaine mesure, les réactions les plus importantes ont été les plus lentes à régresser (obs. I, VI, XIII, XV). Toutefois, le retour au taux antérieur était constaté dès la 24^e heure dans l'observation XVI, alors que la leucocytose était la plus forte que l'on ait constatée.

L'intensité de la réaction ne semble pas avoir subi de lois particulières, ni l'importance de la leucocytose primitive, ni l'aspect des lésions, pas plus que la fièvre d'ailleurs, ne semblent devoir être incriminés. L'importance des doses injectées (il est vrai que nous n'avons jamais dépassé 10 cg.), la nature de la solution (huile ou eau distillée), le produit (tous nos traitements étant faits à la Sanocrysine danoise, nous n'avons pu suivre qu'une seule fois les réactions à l'Allocrysine, ce qui est évidemment insuffisant pour conclure), n'ont rien modifié dans les résultats.

Un seul facteur mérite toutefois d'être retenu : la voie d'administration du médicament. La seule fois où la voie intraveineuse fut utilisée, une leucocytose particulièrement importante fut constatée. Il est assez hasardeux de se baser sur une observation seule. En comparant néanmoins les leucocytoses relevées par Mlle Fié dans sa thèse, alors que son étude porte surtout sur des injections intraveineuses, à celles que nous avons observées, le mode d'introduction du produit étant essentiellement la voie intramusculaire, on constate que les premières sont beaucoup plus fortes.

Au cours de nos expériences sur l'animal sain, d'ailleurs, les réactions aux injections intraveineuses n'étaient-elles pas plus intenses que celles observées à la suite des injections intramusculaires ?

La formule leucocytaire a subi les modifications suivantes : il y eut douze fois neutrophilie. Deux fois le taux des neutrophiles fut inchangé. Il diminua dans deux cas.

En général, la neutrophilie accompagne la leucocytose; une fois seulement celle-ci fut associée à une baisse du taux des neutrophiles. La neutrophilie est parfois postérieure de quelques heures à l'ascension leucocytaire. Elle persiste souvent à la période de régression de cette leucocytose. Elle a pu n'apparaître dans quelques cas qu'à ce moment-là. Sans doute les différentes éventualités sont-elles en relation avec l'intensité de la réaction médullaire. Celle-ci est-elle importante, le taux des neutrophiles augmente malgré l'accroissement du nombre des leucocytes; dans les cas moins accentués, la réaction neutrophile est insuffisante pour en influencer le pourcentage à la période d'augmentation de la leucocytose, aussi n'apparaît-elle qu'à la défervescence.

Cette réaction neutrophile s'accompagne parfois d'une légère poussée éosinophilique, tandis que des mastzellen apparaissent dans certains cas.

Le pourcentage des lymphocytes baisse, de même que celui des monocytes dans quelques cas. Assez souvent il y a une poussée monocyttaire, mais plus tardive que celle des neutrophiles.

Lorsque le pourcentage des neutrophiles ne fut pas modifié, ou bien il n'y eut pas de leucocytose (obs. XIV), ou bien il était tel avant l'injection qu'il était difficile qu'il augmentât encore (obs. XVI, 86 p. 100 de neutro). Dans ce dernier cas, d'ailleurs, il y eut augmentation importante du nombre des neutrophiles au point de vue absolu, étant donné l'intensité de la réaction leucocytaire réalisée. La baisse du taux des neutrophiles coïncida une fois avec une réaction leucopénique. Il y avait alors lymphocytose (obs. III). Dans ce cas, la

réaction à l'injection s'opposait dans sa totalité à celle que l'on constate habituellement. Une fois la leucocytose s'accompagna de mononucléose (obs. XI).

Les réactions immédiates ont entraîné la chute de l'indice nucléaire, traduction de la déviation vers la gauche de l'image d'Arneth, chez 14 des 16 malades examinés. Le signe de Velez a été renforcé chez 13 d'entre eux. Il diminua une fois, alors que l'indice nucléaire avait gardé à peu près la même valeur. Dans un cas seulement il y eut accentuation du signe de Velez, encore celle-ci était-elle minime (63-71), alors que l'indice nucléaire avait légèrement augmenté.

Lorsque les modifications furent très importantes, il y eut parallélisme entre l'intensité de la chute de l'indice nucléaire et celle de l'accentuation du signe de Velez (obs. I, VI, XV, XVI).

En général, la similitude n'est pas complète et c'est tantôt la chute de l'indice, tantôt l'augmentation du Velez qui prédominent.

Ces deux réactions n'atteignent pas toujours leur maximum au même moment. Il y eut précession pour l'indice nucléaire trois fois, pour le signe de Velez trois fois également. Huit fois ils atteignirent leur acmé simultanément. Celle-ci correspond toujours dans les deux cas à la période durant laquelle la neutrophilie existe; aussi le décalage n'est-il souvent que de quelques heures.

Il est exceptionnel, surtout pour l'indice nucléaire dont l'ascension est lente, que le retour aux valeurs primitives soit constaté à la 48^e heure.

En résumé, il y a augmentation des éléments à un ⁽¹⁾ et à deux noyaux au détriment des polynucléaires multilobés; cette augmentation prédomine tantôt sur les uns tantôt sur les autres; elle débute par les uns ou par les autres.

Ces constatations pourront être rapprochées de celles qu'a

(1) Celle-ci est partiellement réalisée par la légère réaction myéloïde que l'on constate parfois.

faites Pastine dans son étude des réactions leucocytaires au cours de la cutiréaction à la tuberculine chez les tuberculeux. On la trouve résumée dans l'article de M. le professeur Sabrazès sur le signe de Velez (*Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, 19 mai 1935, p. 308 et 309). Il résulte de ce travail que la cutiréaction chez les tuberculeux évolutifs, entraînant de la leucocytose avec polynucléose neutrophile, renforce le signe de Velez et dévie à gauche l'image d'Arneth. La leucocytose avec polynucléose neutrophile étant la caractéristique des réactions immédiates aux sels d'or, il est normal qu'il y ait là aussi chute de l'indice nucléaire et accentuation du signe de Velez.

Ceci explique que dans l'observation III la réponse à l'injection s'étant traduite par de la leucopénie avec neutropénie, l'indice nucléaire n'ait pas changé et le signe de Velez ait diminué.

S'il ne semble pas qu'il faille tabler sur ces modifications pour établir un pronostic sur l'efficacité future du traitement, tout au moins faudra-t-il tenir compte de cette chute quasi mécanique de l'indice nucléaire, qui s'efface beaucoup plus lentement qu'elle ne se crée et ne pas conclure hâtivement à une aggravation si dans les premières semaines sa valeur est inférieure à celle que l'on avait établie avant le début de la cure.

B. — MODIFICATIONS TARDIVES.

Un certain nombre d'entre elles sont en relation manifeste avec l'évolution de la maladie. Si l'action de l'or proprement dite leur est étrangère, elles pourront témoigner de l'efficacité ou de l'inefficacité du traitement.

Certaines transformations précoces pourront ainsi être expliquées. La leucocytose et les anomalies de taux des neutrophiles en plus ou en moins que l'on constate chez les évolutifs reviennent rapidement à des valeurs normales en même temps que les lésions se stabilisent. La diminution du nombre des leucocytes et le retour à la normale du pourcentage

des neutrophiles sont donc des tests d'amélioration. Elle est nette dans les observations I, V et XII. Dans l'observation V persistaient des poussées leucocytaires avec neutrophilie au moment des règles, prouvant que les lésions n'étaient pas complètement éteintes. Inversement, le malade VII présenta rapidement de la leucocytose avec neutrophilie, alors que ses lésions progressaient rapidement. De même lorsque, malgré l'aurothérapie, survient une poussée évolutive, on voit apparaître de la leucocytose avec neutrophilie. C'est ce qui s'est produit chez le malade X.

Les variations de l'indice nucléaire et du signe de Velez sont elles-mêmes sous la dépendance de l'affection traitée. Nous les étudierons plus loin.

Restent les modifications directement imputables à l'aurothérapie. Pour les saisir, il faut s'adresser à des malades fixés, de sorte que le facteur tuberculose soit partiellement éliminé. Il faut encore les suivre assez longtemps ou que tout au moins le traitement soit assez ancien ou important pour qu'il ait eu le temps d'agir. Les observations I, II, III, IV, V, VI, X, XI, XII, XIII, XIV, remplissent à peu près les conditions requises.

a) *Modifications quantitatives.* — Au point de vue quantitatif, 8 de ces 11 malades ont présenté des leucocytoses tardives. Aucune modification clinique ne pouvait les expliquer. Comme elles étaient durables, on ne pouvait incriminer le hasard d'un examen. Cette leucocytose apparaît en général du 30^e au 60^e jour, une fois plus tôt (au 13^e jour). Deux fois, elle fut différée aux 4^e et 5^e mois. Il semble qu'elle soit en relation avec l'importance de la cure. Elle n'exista pas chez les malades XIII et XIV. Ceux-ci ne recevaient que 0 g. 10 d'oléosanocrysine par semaine. Une fois réalisée, elle persiste; elle avait tendance à baisser aux examens ultérieurs. Nous n'avons pas eu l'impression qu'elle fût un signe d'intolérance du produit, et le traitement a été poursuivi sans incidents.

b) *Modifications qualitatives.* — Une fois revenu à la normale, ce qui est la règle dans les cas où le traitement s'avère

favorable, le taux des neutrophiles ne varie guère. Deux fois il y eut une neutrophilie légère au cours de la leucocytose tardive (obs. II et III). Ces éléments ont présenté fréquemment des inclusions basophiles. Elles apparaissent d'une façon précoce. On peut rapprocher cette particularité morphologique de ce que l'on constate dans certaines maladies infectieuses, la scarlatine en particulier, et dans certaines intoxications. Nous-même avons entendu M. le Professeur Dupérié décrire ces inclusions basophiles chez les individus après tentative de suicide au Gardénal. On les rencontre également dans les éléments jeunes. Peut-être dans le cas qui nous occupe témoigneraient-elles d'une destruction importante de ces leucocytes.

Le taux des éosinophiles a augmenté chez 5 de nos 11 malades. Il a dépassé 5 p. 100 chez 4 d'entre eux. Deux fois cette éosinophilie apparut dès les premières injections. Deux fois elle fut plus tardive et accompagnait la poussée leucocytaire. Un seul de ces malades eut des complications cutanées, et l'éosinophilie régressa à la suite de ces dernières. Il semble donc qu'elles aient été bien tolérées et qu'elles n'aient pas eu d'indication pronostique particulière.

L'augmentation du pourcentage des monocytes a été la modification la plus constante. Elle a été constatée chez 8 malades sur 11. Etant donné la valeur du taux initial de ces éléments qui est élevée chez les tuberculeux, c'est dire l'importance de cette réaction. Elle atteignit et dépassa souvent 10 p. 100.

La formule leucocytaire n'a pas été sensiblement modifiée, pas plus que le nombre des leucocytes d'ailleurs chez 2 malades (obs. XIII et XIV). Vu la façon dont le traitement a été conduit (0 g. 10 d'oléo-sanocrysine par semaine), on peut conclure en les opposant aux autres cas qu'une certaine quantité minimum est nécessaire pour que l'aurothérapie crée des modifications leucocytaires.

En résumé, leucocytose, retour à la normale du taux des neutrophiles, du neutrophilie légère, monocytose et parfois

éosinophilie, telles sont les constatations faites chez les malades suivis par nous pendant leur traitement aurique. Il est bien entendu que ces résultats n'ont de valeur que pour la méthode utilisée par nous : celle des doses minimales et souvent répétées. Les doses trop faibles et trop espacées (0 g. 10 par semaine, par exemple), en particulier, sont inopérantes, du moins chez le tuberculeux.

C. — PRONOSTICS HÉMATOLOGIQUES AU COURS
DE LA CHRYSIOTHÉRAPIE.

a) *Pronostic de la maladie traitée.* — L'étude de la leucocytose et de la formule leucocytaire peut, dans certains cas, fournir des indications intéressantes. La chute de la leucocytose et de la neutrophilie, si elles existent au début de la cure, traduit l'arrêt de la poussée évolutive. L'inverse aura lieu dans les cas d'aggravation. De même en cours de traitement l'augmentation simultanée de la leucocytose et de la neutrophilie signe la poussée évolutive. Mais ces données manquent lorsque les malades, avant toute injection d'or, ont une formule dite « de résistance » ou lorsqu'elle devient telle au bout de quelque temps, leurs lésions s'étant stabilisées. L'éosinophilie, la monocytose, qui, pour certains, sont des tests d'amélioration, peuvent être attribués aussi bien au médicament qu'à la maladie elle-même, aussi ne leur prêtons-nous aucune valeur.

L'indice nucléaire et le signe de Velez ont toujours suivi fidèlement l'évolution clinique de la maladie.

10 malades ont été améliorés; on constate chez eux une ascension de l'indice, une diminution du signe de Velez.

1 fois l'état étant resté stationnaire, les résultats furent inchangés.

4 fois il y eut chute de l'indice nucléaire et accentuation du signe de Velez. L'un des malades mourut, l'autre avait une poussée évolutive avec localisation nouvelle sur le pôle opposé; deux autres continuaient à évoluer à bas bruit.

Exception faite pour l'observation I, chaque fois que l'on a suivi le temps de sédimentation des hématies, il y eut concordance dans les conclusions.

Ces procédés d'examen se complètent d'ailleurs. L'indice nucléaire ne variant surtout qu'au cours des poussées évolutives, son retour à des valeurs normales peut s'observer une fois les lésions bien stabilisées. Souvent le temps de sédimentation reste encore un peu accéléré, incitant à persévérer dans le traitement. Sa valeur est-elle revenue normale, le signe de Velez encore légèrement positif prouve que les lésions ne sont pas complètement éteintes (obs. XII).

La conduite de la cure pourra ainsi bénéficier dans certains cas des données fournies par l'indice nucléaire et le signe de Velez. Ils étaient encore nettement pathologiques dans l'observation XV. Leur ascension avait été peu importante dans les observations XIII et XIV. Or, ces malades avaient respectivement :

- Obs. XIII : 0 g. 10 d'or par semaine;
- Obs. XIV : 0 g. 10 d'or par semaine;
- Obs. XV : 0 g. 10 d'or tous les 15 jours.

Peut-être en augmentant ces doses véritablement infimes, en prescrivant un traitement suivant la méthode de Capuani, aurait-on rendu service à ces malades, dont la résistance était largement suffisante pour mener à bien la lutte contre les lésions dont ils étaient atteints.

b) *Pronostic des accidents.* — N'ayant eu qu'une seule fois des complications cutanées, il nous a été impossible d'établir de corrélation entre celles-ci et une modification quelconque quantitative ou qualitative des leucocytes. Par contre, les leucocytoses et éosinophilies signalées par certains comme témoignant de la saturation de l'organisme et de l'imminence des accidents, devant entraîner, en conséquence, la cessation du traitement, ont été observées fréquemment, sans dommage pour le malade; et la cure a été poursuivie sans incidents.

CHAPITRE III

ETUDE COMPAREE DES REACTIONS LEUCOCYTAIRES CHEZ L'HOMME TUBERCULEUX ET CHEZ L'ANIMAL SAIN

a) RÉACTIONS IMMÉDIATES. — Chez le tuberculeux, l'injection d'une quantité d'or même minime donne une leucocytose immédiate.

Pour avoir une réponse identique chez le lapin, il faut des doses très importantes (0 g. 20). On a de la leucopénie avec des doses plus faibles. L'hypothèse d'une sensibilité particulière chez le tuberculeux mérite d'être retenue : deux modes de réaction étant possibles, la leucocytose et la leucopénie, la première est déclenchée par des quantités minimales de Sanocrysine chez le tuberculeux, alors qu'il faut des doses importantes pour la réaliser sur l'organisme sain. La seconde serait le propre des injections faibles chez le sujet sain.

Chez l'un comme chez l'autre, les réponses aux injections intraveineuses ont été particulièrement précoces et brutales.

Tandis que chez l'homme, la solution ne modifie pas la réaction, chez le lapin, la réponse aux produits huileux est retardée, la résorption étant probablement plus lente chez ce dernier.

La neutrophilie précoce et la monocytose plus tardive semblent avoir été les modifications principales de la formule.

b) MODIFICATIONS TARDIVES. — Des doses faibles et espacées n'ont entraîné aucune perturbation leucocytaire.

Avec des doses faibles et quotidiennes, il y a eu corrélation dans la réaction monocytaire. Il y a eu discordance dans les autres résultats : le nombre des leucocytes n'a guère varié chez le lapin, alors que la leucocytose est fréquente chez le tuber-

culeux. Une légère réaction neutrophile, sans éosinophilie, est constatée chez l'animal; c'est plutôt le contraire qui a lieu chez le malade.

La durée de l'expérimentation a été peut-être trop courte pour que la leucocytose aigue ait eu le temps de se manifester chez l'animal. Quant à la réaction neutrophile, on pourrait la rapprocher du fait qu'une dose identique (0 g. 05) est proportionnellement beaucoup plus forte chez le lapin, qui pèse 2 kg. 500, que chez l'homme. Les fortes neutrophilies que l'on constate, en augmentant l'importance des injections, confirmeraient cette hypothèse.

CHAPITRE IV

HYPOTHESES ET DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

Dans notre désir de systématiser les faits, tout en ne nous illusionnant pas sur le danger des schématisations trop natives, résumons ainsi ce que nous avons pu constater sur le malade et sur l'animal.

Les réactions leucocytaires créées par l'aurothérapie sont de deux ordres : granuleuses et monocytaires.

Les réactions immédiates qui intéressent surtout les polynucléaires, persistent même lorsque la voie intramusculaire est utilisée. Elles sont néanmoins moins importantes que lorsqu'on emploie la voie intraveineuse.

Les effets à distance de la cure sur la leucocytose sont différents suivant la façon dont elle est conduite.

Les doses fortes créent fréquemment de la monocytose — encore faut-il que les injections ne soient pas trop espacées pour qu'elle soit constante — mais aussi une réaction neutrophile. Avec les doses minimales et répétées, on obtient des monocytoses au moins aussi importantes, tout en évitant la réaction neutrophile.

Or, nous savons que le leucocyte, à côté de sa fonction phagocytaire, présente une fonction qu'il partage d'ailleurs avec les cellules macrophages du système réticulo-endothélial, fonction qui existe assurément dans tous les cas, mais dont l'importance devient saisissante dans le cas des réactions cellulaires vis-à-vis du B. K. : à savoir la fixation, la « pexie cellulaire » avec ou sans digestion.

M. Fiessinger, qui a étudié cette propriété, la classe en bactériopexie circulante et en bactériopexie fixée, sans pré-

ciser d'ailleurs auquel de chaque élément cette fonction est dévolue.

J. A. Weill estime que cette bactériopexie circulante est surtout effectuée par les polynucléaires. En matière de tuberculose, si l'élimination du B. K., en particulier par le foie, peut être ainsi réalisée, son englobement par un élément qui ne peut le digérer et qui succombera tôt ou tard doit être considéré comme un facteur de localisations nouvelles, et dangereux par conséquent.

Quant à la bactériopexie fixée, elle se ferait essentiellement au niveau des cellules du système réticulo-endothélial. Ces cellules sont réparties dans tous les tissus et organes, mais existent également dans le sang et la lymphe : ce sont les monocytes. A l'inverse du polynucléaire, le macrophage résiste au B. K. Il tend à l'emmurer et empêche ainsi sa dissémination.

Au point de vue strictement pulmonaire, d'après Leuret et Caussimon, les réactions de cet organe à l'invasion tuberculeuse sont essentiellement réalisées par des éléments histiocytaïres macrophages qui fixent le bacille d'une part et contribueraient peut-être à son élimination par la voie bronchique.

On serait tenté d'attribuer à l'or des propriétés telles que par l'irritation qu'il produit sur le tissu conjonctif dans sa totalité la macrophagie non seulement sanguine, mais encore tissulaire, soit augmentée, de sorte qu'il y ait ainsi accroissement des moyens de défense contre l'infection tuberculeuse. Une fois celle-ci arrêtée, on obtiendrait une consolidation durable grâce à la formation de tissu conjonctif adulte que l'on observe toujours lorsque le traitement se prolonge.

Nous estimons donc qu'il est logique :

1° De proscrire comme mode d'injection la voie intra-veineuse, qui crée une neutrophilie immédiate beaucoup plus importante que la voie intramusculaire;

2° D'utiliser des doses minimales, mais répétées, qui donnent des réactions monocytaires aussi importantes que les fortes doses, et qui, par contre, ne donnent qu'un minimum de réactions du côté des polynucléaires.

L'utilisation de la méthode de Capuani, c'est-à-dire l'injection quotidienne de 5 ou 10 cg. de Sanocrysine par voie intramusculaire, répond parfaitement à ce que nous venons d'énoncer.

CONCLUSIONS

I. — Une injection de sels d'or entraîne des réactions immédiates; des injections répétées modifient à la longue le nombre des leucocytes et les différents pourcentages de ces éléments.

II. — Les réactions immédiates sont différentes chez le tuberculeux et chez l'animal. Elles se traduisent chez le premier par de la leucocytose et de la neutrophilie; chez le second, par de la leucopénie, de la neutrophilie précoce et de la monocytose plus tardive. On réussit néanmoins à obtenir de la leucocytose avec des doses importantes.

III. — La voie intraveineuse donne des réactions plus intenses que la voie intramusculaire.

IV. — Chez le tuberculeux, la leucocytose et la neutrophilie entraînent une chute transitoire de l'indice nucléaire et le signe de Velez s'accroît.

V. — Une leucocytose tardive est fréquente chez le tuberculeux en cours de traitement. Elle n'a pas été constatée chez l'animal. Il est vrai que chez celui-ci le temps d'expérimentation fut plus court que celui à la suite duquel cette réaction est habituellement rencontrée chez le malade.

VI. — La monocytose est la modification la plus fréquente de la formule leucocytaire lorsqu'on répète les injections. Elle a été également observée chez l'homme et chez l'animal. Elle est aussi importante lorsqu'on fait des doses minimales et rapprochées que lorsqu'on utilise de fortes doses. Une neutrophilie plus tardive fut également constatée chez l'animal.

alors que le taux de ces éléments ne variait guère chez l'homme. Par contre, de l'éosinophilie fut parfois observée chez ce dernier et non chez l'animal.

VII. — La leucocytose et l'éosinophilie tardives n'ont pas eu de signification pronostique particulière. On a continué le traitement sans incidents d'intolérance au produit et sans complications cutanées ou autres.

VIII. — Les modifications de l'indice nucléaire et du signe de Velez ont suivi fidèlement l'évolution de la maladie traitée. Ce sont d'excellents tests d'amélioration.

IX. — Les données fournies par l'indice nucléaire et le signe de Velez ont concordé avec les modifications du temps de sédimentation des hématies lorsque cette épreuve a été pratiquée. C'est l'indice nucléaire qui revient le plus vite à la normale, puis le temps de sédimentation; il semble que l'inversion du signe de Velez soit obtenue plus difficilement.

X. — On a observé des anémies importantes chez le lapin. Deux ont été mortelles. Elles s'accompagnaient d'une diminution du nombre des leucocytes. Dans un de ces deux cas, le taux des neutrophiles n'était pas modifié; dans l'autre, il y avait tendance à l'agranulocytose à un moment donné. L'examen anatomo-pathologique montre dans les deux cas une hémolyse intense au niveau de la rate; alors que la moelle du premier présentait des signes de régénération de tous ses éléments, la moelle de l'autre était en état d'aplasie totale.

VU, BON A IMPRIMER :

VU : *Le Doyen,*

Le Président,

PIERRE MAURIAC.

E. LEURET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 11 octobre 1935.

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD (Ch.), COSTE (F.) et CAHEN. — A propos des désordres hémalogiques provoqués par les sels d'or. Société médicale des Hôpitaux de Paris, 22 avril 1932.
- AMEUILLE et BRAILLON. — Sept cas de syndromes agranulocytaires auriques. Société médicale des Hôpitaux de Paris, 9 déc. 1932.
- AMEUILLE, KUDELSKI et JOSEPH. — Aleucie hémorragique d'apparition retardée au cours d'un traitement par la Crisalbine. Société médicale des Hôpitaux de Paris, 1^{er} déc. 1933.
- ANGERAS et GINSBOURG. — Aleucie hémorragique (agranulocytose) postchrysothérapique. Société française d'hématologie, 1^{er} juin 1932, *Le sang*, n° 7, 1932, p. 798.
- BERNARD (Jean). — Action de l'or sur le sang. *Revue de phyt.*, nov.-déc. 1934, p. 744.
- BAUMGARTNER (E.). — Vergleichende Untersuchungen über Die Einwirkung Einer Neuen, Spezifischen, Vakzine, von Solganalum, Oléosum, Auf, Das, Weifse, Blutbild, Chronisch Tuberkulöser. *Die Tuberkulose*, 1935, n°s 4, 5 et 6.
- BRAILLON (J.). — Leucocytose pseudo-leucémique après aurothérapie. *Le sang*, 1934, p. 99.
- Eruption bulleuse et désordres sanguins après chrysothérapie. *Le sang*, 1934, p. 227.
- Agranulocytose à rechute terminée par la guérison après chrysothérapie. *Le sang*, 1934, p. 231.
- Agranulocytose au cours de l'aurothérapie; guérison, reprise de l'aurothérapie sans incident. *Le sang*, 1934, p. 352.
- Agranulocytose et ictère grave au cours de l'aurothérapie. *Le sang*, 1934, p. 356.
- CHABAUD, GINSBOURG et LANGLET. — Un cas de syndrome agranulocyttaire aurique fruste. Société médicale des Hôpitaux de Paris, 3 nov. 1933.

- COSTE (F.) et BOURDERON (J.). — Sur l'utilité des contrôles hématologiques chez les tuberculeux traités par l'or. *Paris médical*, 3 déc. 1932.
- COSTE (F.). — Un cas de leucémie à cellules indifférenciées et à évolution suraiguë chez un tuberculeux pulmonaire traité par les sels d'or. Société médicale des Hôpitaux de Paris, 16 mars 1934, p. 456.
- COURTOIS (R.). — Etude sur les accidents hématologiques de la chrysiothérapie. *Revue belge de la tuberculose*, fév. 1933.
- DUMAREST, MOLLARD et PAVIE. — Les modifications de la formule sanguine au cours de l'aurothérapie. *Compte rendu de la Société de biologie*, 20 juin 1931, p. 794.
- DUMAREST, PAVIE, MOLLARD, LEFÈVRE. — Note sur quelques recherches hématologiques au cours de la chrysiothérapie. *Hauterville médical*, juill. 1931.
- FELAT et EISINMERGER. — Le rôle du réticulo-endothélium dans le mécanisme chimiothérapique. *Zeit. Fur Hygiène*, 1928, Band 109, p. 410.
- FIESSINGER (N.). — Bactériopexie de défense dans les septicémies. *Presse médicale*, n° 57, p. 959, 16 juill. 1930.
- FIÉ (Mlle). — Action de l'or sur le sang. Thèse Paris, 1935.
- FLANDIN, ESCALIER, GASSIER et JOLY. — Agranulocytose mortelle par intolérance à l'or chez un tuberculeux pulmonaire. Société médicale des Hôpitaux de Paris, 28 avril 1933.
- FORESTIER (G.). — Le traitement des polyarthrites chroniques par les sels d'or. Résultat clinique et contrôle hématologique. Société des Hôpitaux de Paris, 1930, p. 273.
- GOMEZ (F.). — Purpura; anémie grave et hypogranulocytose chez un tuberculeux pulmonaire traité par la Crisalbine. *Revista de la Tuberculosis de Uruguay*, oct. 1931, p. 334.
- HINAULT et BRAILLON. — Les purpuras au cours de la chrysiothérapie. *Revue de la tuberculose*, 11 févr. 1933.
- HUGUES (T.) et SHIVASTAVA. — Modifications sanguines suivant l'injection de Sanocrysine à des tuberculeux pulmonaires. *British Medical Journal*, 16 août 1930.

- JACOB et DOUADY. — Un cas d'agranulocytose chez une malade traitée par la Crisalbine. Société médicale des Hôpitaux de Paris, 1930, p. 798.
- JACQUELIN (A.) et ALLANIC. — Sur un nouveau cas d'agranulocytose postchrysiothérapie. Société médicale des Hôpitaux de Paris, 22 avril 1932.
- JULLIEN (W.). — Aleucie hémorragique observée au cours d'un traitement par la Crisalbine, évolution favorable. Société médicale des Hôpitaux de Paris, 2 février 1934, p. 174.
- Remarques sur les modifications sanguines au cours de la chrysiothérapie. *Revue de la tuberculose*, févr. 1934, p. 162.
- LACAPÈRE. — Au sujet des accidents de la chrysiothérapie. *Le sang*, 1932, p. 221.
- LEBLANC (M.) et STEFANESCO (V.). — Recherches expérimentales sur la toxicité des sels d'or. *Revue de la tuberculose*, mai 1934, p. 522.
- LEURET (E.) et CAUSSIMON (J.). — Les réactions du tissu pulmonaire dans la tuberculose. Masson et Cie, 1933.
- LEURET. — Sels d'or et tuberculose. *Journal de médecine de Bordeaux*, 30 juin 1934, p. 475.
- MARGAROT, RIMBAUD et BÉTOULIÈRES. — Syndrome agranulocytaire au cours d'un traitement aurique. *Bulletin de la Société française de dermatologie et syphiligraphie*, avril 1934, p. 545.
- MASSON (de) d'AUTUME. — Des accidents sanguins de l'aurothérapie. Thèse Bordeaux, 1934.
- PAVIE, MOLLARD et LEFÈVRE. — Etude des modifications sanguines au cours de la chimiothérapie par les composés auriques. *Revue de la tuberculose*, n° 8, oct. 1932.
- PASTINE (R.). — Sur Valoré del Segno de Velez al diagnostico de la tuberculosis. Tésis doctoral de el Salvador, nov. 1928.
- RENZO (Carusi). — Le alterazioni ématologiche della crisioterapia. *Risearché cliniche e sperimentali minerva médica*, 15 déc. 1933, n° 50, p. 839.
- SABRAZÈS. — Danger des sels d'or. *Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, 22 mai 1932, p. 321.

- SABRAZÈS, KIRSCHÉ, DEPRECQ. — L'inversion nucléaire des neutrophiles à deux et à trois noyaux (signes de Velez) dans la tuberculose. *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, 19 mai 1935, p. 305.
- SABRAZÈS et SARIC. — Les hémopathies lympho-monocytaires et agranulocytaires, leur confrontation avec les leucémies aiguës. *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, 1934, n^{os} 27, 29, 30, 35, 36, 37, 38, 39, 40.
- Angines lympho-monocytaires, agranulocytoses, leucémies leucopéniques. 1 vol., Masson et Cie, édit., 1935.
- SAYÉ (L.). — Chimiothérapie de la tuberculose. 1 vol., Seix et Barral, édit., Barcelone, 1933.
- Chrysiothérapie de la tuberculose. 1 vol., Salvat, édit., Barcelone, 1933.
- STÉPHANI et DELORE. — Effet de la Sanocrysine sur la résistance générale des tuberculeux exprimée par la variation de la formule sanguine d'Arneth. *Progrès médical*, 3 oct. 1931.
- STUHL. — Le Krysolgan est-il un poison capillaire ? *Deutsch Med. Woch.*, 1924, n^o 7, p. 207.
- TROISIER et CATTAN. — Neutropénie curable d'origine tuberculeuse. *Le sang*, 1932, n^o 7.
- TSANCK (A.). — Intoxication et intolérance. *Bulletins et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, janv. 1930.
- Les accidents de la chimiothérapie. *Le sang*, 1932, p. 696.
- VASDA. — Métallothérapie et tableau sanguin. *Tuberkulose*, 12 déc. 1930, p. 284.
- VIGNATI, HRADISTE, SKALAK. — L'hyposulfite de soude contre les accidents de la chrysiothérapie. *Presse médicale*, 7 févr. 1934, p. 212.
- WEILL (J.-A.). — Les réactions cellulaires dans la tuberculose, les facteurs cellulaires de dispersion et de localisation de l'infection tuberculeuse, le problème de la bactériopexie. *Annales médicales*, 1931, n^o 5, p. 444.
- WEIL (P.-E.) et COSTE. — Leucémie et tuberculose. *Presse médicale*, 23 nov. 1921.

